



DERMATO- VENEROLOGIE

COLEGIU DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : dr. doc. ȘTEFAN ANTONESCU
Redactor responsabil adjunct : dr. DUMITRU MUREȘAN
Secretar responsabil de redacție : dr. SMARANDA IOSIF

M E M B R I :

Dr. NICOLAE APETROAIEI (Bacău), dr. GHEORGHE BUCUR, prof. dr. OVIDIU BUTIU (Tg. Mureș), dr. ION COJOCARU, prof. dr. ALEXANDRU COLTOIU, prof. dr. ALEXANDRU DIMITRESCU, prof. dr. ALEXANDRU DOBRESCU (Iași), prof. dr. VIRGIL FEIER (Timișoara), conf. dr. DAN FORSEA, dr. ROMULUS ILEA (Arad), prof. dr. NICOLAE MAIER (Cluj-Napoca), dr. VALERIU MIRODOTESCU (Ploiești), prof. dr. doc. MIRCEA MUNTEANU (Iași), dr. ION NEDELICU, conf. dr. SANDA POPESCU, dr. RODICA TRIFU, conf. dr. ION TOLEA (Craiova), prof. dr. PAVEL VULCAN.

STUDII CLINICE ȘI EXPERIMENTALE

S U M A R

STUDII CLINICE ȘI EXPERIMENTALE

- A. OANĂ., D. MUREȘAN., ILINCA NICOLAE, LUCIA MOȘESCU, ILEANA IONESCU — Metabolismul nichelului, magneziului și cuprului în nefropatia lupică 5
- V. DJURAN, D. PEJIN, S. POPOVIC, M. POLJACKI, M. JONANOVIC, R. GOLUB, D. FELLE, Z. ICURUP, LJ. MATEVIC — Modificări sclerodermiforme și lichenoidale ca expresie a GVHD cronice la pacienții noștri 13
- A. GANEA-SĂUȚEANU, A. RUSU, M. GRIGORE — Studiu epidemiologic, clinic, histopatologic al angiosarcomatozei Kaposi 18

PROBLEME DE MICOLOGIE

- I. COJOCARU — Considerații cu privire la incidența sporită a micozelor cutaneo-mucoase la bolnavii de SIDA pe baza datelor din ultimii zece ani 29
- LUCREȚIA DULGHERU, M. FLOREA, MONICA BLAJ, M. ALECU, GABRIELA COMAN, MARGA DIACONESCU — Explorări miologice în unele afecțiuni ale cavității bucale 35

PROBLEME DE VENEROLOGIE

- FLORICA BRĂILESCU, M. POPESCU — Nivelul complexelor imune circulante în infecția sifilitică 41
- D. MUREȘAN, V. BENEĂ, FLORICA BRĂILESCU, M. POPESCU, M. FLOREA, ALICE RUSU, M. ALECU, FLORENTINA BOGDAN, O. ȘERBĂNOIU, M. RITIVOI — Tratatamentul cu penicilină al sifilisului recent la adult: studiu comparativ al unor scheme terapeutice 47

PROBLEME DE TERAPEUTICĂ

- A. DIMITRESCU — Cetirizinum (Zyrtec): un antihistaminic de generație recentă 57



I. NEDELCU, DANA-MIHAELA NEDELCU — Fotobiostimularea cu laserul cu He-Ne de 4 mW, o nouă metodă adjuvantă în terapia ulcerelor de gambă	61
I. NEDELCU, DANA-MIHAELA NEDELCU — Chirurgia neconvențională prin bisturiul laser cu CO ₂ BILAS-10 în terapia dermatologică	65

FAPTE CLINICE

N. MAIER, G. PETRESCU, M. SÎRBU — Tuberculoză cutanată rarisimă : complex primar genital masculin	75
V. FEIER, C. SOLOVAN, PERSA GHITULESCU, DANIELA RADIVOI, PATRICIA CRISTODOR — Sindromul Sharp localizat, o certitudine clinică	78
C. SOLOVAN, MIHAELA RUSU, S. URSONIU, VIOLETA CRISTEA — Fose suprapiroase congenitale	83
S. URSONIU, C. SOLOVAN, MIHAELA RUSU, CRISTEA VIOLETA, J. LOTREAN — Ulcerul cronic de gambă în cadrul lupusului eritematos : probleme de diagnostic, patogenie și terapie	86
C. SOLOVAN, VIOLETA CRISTEA, MIHAELA RUSU, S. URSONIU, PATRICIA CRISTODOR, J. LOTREAN — Scleredemul și paraproteinele	90
C. SOLOVAN, VIOLETA CRISTEA, S. URSONIU, MIHAELA RUSU — Discuții pe baza unui caz de paniculită nodulară Weber-Christian cu evoluție letală	92
PERSA GHITULESCU, V. FEIER, MIOARA CRESTESCU, C. SOLOVAN, DANIELA RADIVOI, MARIANA TIMAR, VERONICA MALINOVSKY, O DARIE — Considerații asupra nocardiozei de inoculare	98

I. NEDELCU, D. M. NEDELCU — Paniculită crioimună	101
--	-----

ÎNVĂȚĂMÎNT POSTUNIVERSITAR

I. CĂPUȘAN — Progrese în patogenia pemfigusului	103
G. BUCUR, D. SERAFINCEANU, S. ZAHARESCU, A. COSINSCHI, C. IORDACHEL — Proliferări neoplazice induse de agenți infecțioși venerieni	108

INFORMAȚII	116
----------------------	-----

NECROLOGURI

STUDII CLINICE ȘI EXPERIMENTALE

Metabolismul nichelului magneziului și cuprului în nefropatia lupică

A. OANĂ, D. MUREȘAN, NICOLAE ILINCA, LUCIA MOȘESCU,
ILEANA IONESCU

REZUMAT

La 60 de bolnavi cu boală lupică diagnosticați clinic, histologic și imunologic au fost efectuate în dinamică următoarele investigații biochimice: nichel, cupru, magneziu.

Determinările au fost efectuate la luarea în evidență a bolnavului, în cursul tratamentului și în faza de ameliorare clinică post terapeutică a bolii. Concentrația acestor elemente a prezentat următoarele valori. La luarea în evidență:

— **NICHELUL** prezenta valori ușor crescute față de valorile normale respectiv $3,5-5,5 \mu\text{g/ltr.}$ față de $2,5 \pm 0,5 \mu\text{g/ltr.}$ valori normale efectuate pe subiecți normali din țara noastră și față de $1,2-4,6 \mu\text{g/l}$ valori considerate normale de O.M.S.

— **CUPRUL** prezenta valori medii crescute la debutul bolii lupice cuprînse între $190-200 \mu\text{g}\%$ față de $100 \mu\text{g}\%$ ($70-140 \mu\text{g}\%$) valori normale.

— **MAGNEZIUL** la debutul bolii lupice nu prezenta modificări importante față de normal, respectiv $0,6-1,0 \text{ mmol/l.}$

Pe parcursul tratamentului s-au constatat la 13 bolnavi reprezentând 21% din lotul cercetat și având alterări ale funcției renale manifestate prin creatinină și uree crescute, prezența unui sediment urinar patologic cu cilindri hialini și granuloși, hematurie și piurie, că microelementele cercetate prezintă modificări accentuate și anume: scăderea cuprului sanguin la $40 \mu\text{g}\%$, nichelul $1 \mu\text{g/ltr.}$ însoțită de o creștere marcată a magneziului până la $1,86 \text{ mmol/l.}$

Autorii înscriu în gama investigațiilor ce însoțesc complexitatea fenomenelor patologice din nefropatia lupică pe cea a magneziului, cuprului, nikelului care au prezentat variații patologice și înaintea alterării grave a funcției renale decelată clinic și paraclinic.

Ținând seama de rolul unor oligoelemente în procesele autoimune s-a urmărit dinamica concentrației lor în cursul bolii lupice.

S-a optat pentru dozarea nichelului, cuprului, zincului și magneziului cunoscut fiind rolul lor în reacțiile inflamatorii ale proceselor imunoalergice.

NICHELUL a fost dozat în sângele bolnavilor cu lupus pentru a demonstra participarea acestui oligoelement în complexitatea fenomenelor patologice ce însoțesc boala lupică și în complicațiile ei renale.

Această participare este legată de metabolismul nichelului și de perturbări ale permeabilității membranei filtrante glomerulare în complicațiile renale ale bolii lupice.

Metabolismul nichelului este complex. Concentrația sa depinde de aport, excreție, tulburări metabolice. Circulă în sânge sub 3 forme:

- ultrafiltrabil
- legat de o α_2 globulină-nikeloplasmină
- legat de albuminele serice (1, 3, 7, 9, 10).

Concentrația normală a nikelului în sânge este de 1,2—4,6 $\mu\text{g/l}$ sânge după datele OMS (8,10) și de $2,5 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$ ltr. sânge, în țara noastră, date obținute în urma unui studiu pe subiecții sănătoși, la care au fost raportate datele și valorile din acest studiu.

În acest studiu s-a avut în vedere participarea nikelului sanguin, tisular și celular în anumite perturbări biochimice care stau la baza unor afecțiuni cum sînt: cancerul hepatic, bolile renale, infarct de miocard, accidente vasculare cerebrale, traumatism osos și muscular (7,12).

Așa de exemplu nichelul prezintă valori patologice în ciroze, în porfirie eritrohepatică cînd valoarea sa scăzută este corelată cu scăderi marcate ale zincului și albuminelor serice (1, 2, 3, 5). Modificări ale nichelului sînt semnalate în eczeme, porfirie eritropoetică (7, 8). Metabolismul nichelului a fost studiat amănunțit în infarctul de miocard cînd precede cu 48 h instalarea propriu-zisă a necrozei cardiace.

La debutul bolii lupice creșterea concentrației nichelului este în legătură cu creșterea α_2 globulinelor ce însoțesc fenomenele inflamatorii specifice bolii. O mare parte a concentrației de nichel este legată prin legături labile de α_2 -globuline (nicheloplasmină).

Scăderea concentrației nichelului se observă în ciroze, și în alterarea funcției renale cînd se pierde nichelul datorită măririi permeabilității membranei filtrante glomerulare.

MAGNEZIUL. S-a dozat magneziul în sângele bolnavilor cu boală lupică, în diferite stadii ale evoluției bolii pentru a se demonstra că în complexitatea fenomenelor patologice care însoțesc nefropatia lupică, magneziul este unul din markeri deoarece insuficiența renală este singura situație în care magneziul are valori crescute.

CUPRUL. Creșterea concentrației sanguine a cuprului este notată în procesele inflamatorii ce caracterizează debutul bolii lupice. Cea mai mare cantitate de cupru din sânge circulă legată de α_2 globuline (ceruloplasmină); creșterea ei în procesele inflamatorii este corelată cu creșterea VSH, a crioglobulinelor, crioibrinogenului, α_2 globulinelor, IgM.

Această creștere este cuantificată la 190—200 $\mu\text{g}/\text{l}$ valori medii față de normali 100 $\mu\text{g}/\text{l}$ (70—140 $\mu\text{g}/\text{l}$). Scăderea patologică a concentrației sanguine a cuprului survine în sindromul nefrotic datorită pierderilor urinare de cupru (ultrafiltrabil, legat de albumine sau de globuline, (4,5) ca urmare a măririi permeabilității membranei filtrante glomerulare.

Pentru a evalua stadiul alterării funcției renale din nefropatia lupică, am alăturat acestor determinări și dozarea creatininei sanguine, a creatinei urinare, uree urinară, examinarea sedimentului urinar.

MATERIAL și METODĂ.

Lot de bolnavi : 60.

Diagnostic — lupus eritematos sistemic.

Investigații : nichel, magneziu, cupru.

NICHEL

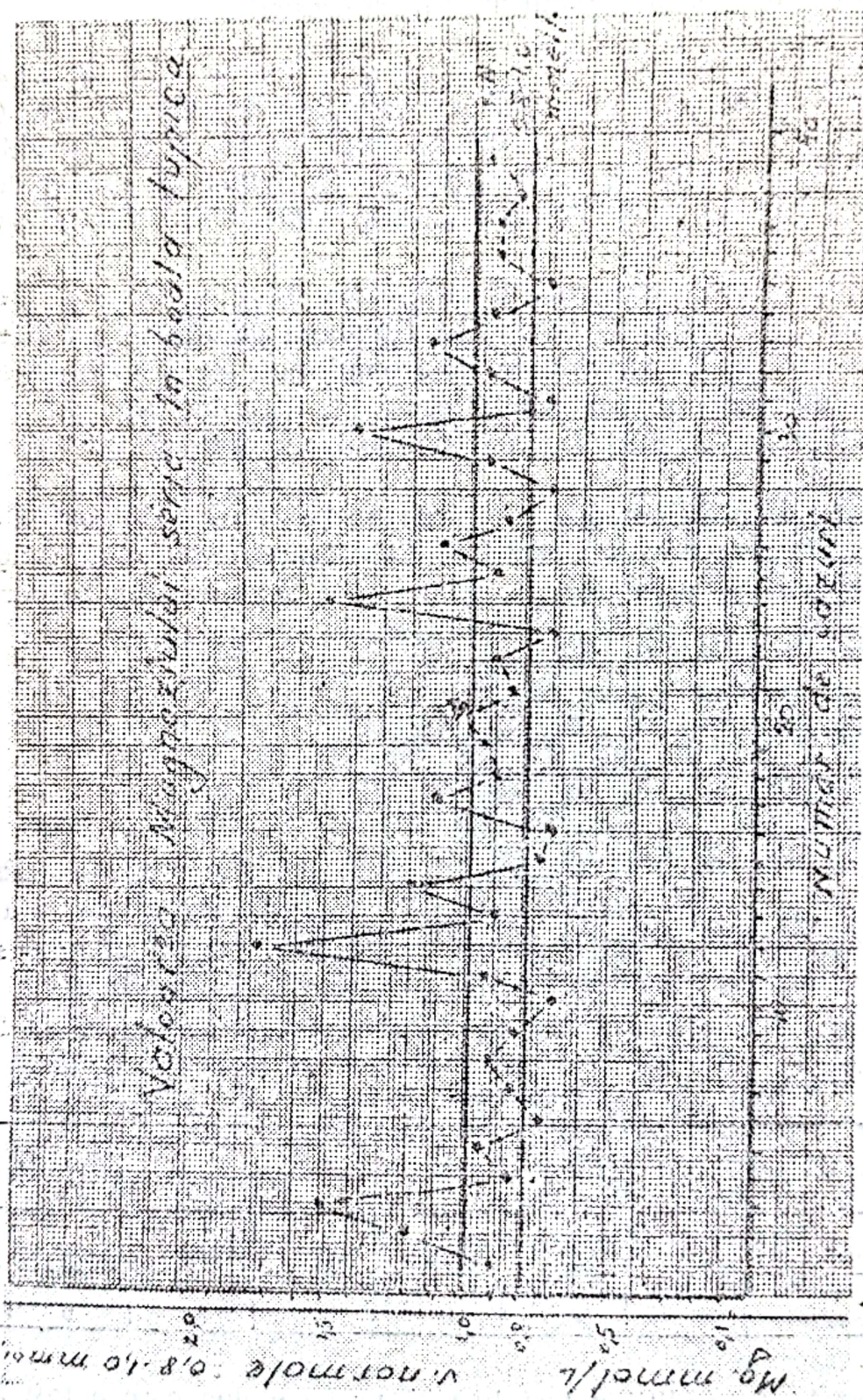
Metodă : Nichelul s-a dozat cu un spectrofotometru, cu absorbția atomică la care s-a adaptat cuptor de calcinare din grafit. S-a folosit lampă catodică de nichel și lampă de deuteriu pentru mărirea sensibilității, lectura efectuându-se sub 300 nm respectiv 232 nm.

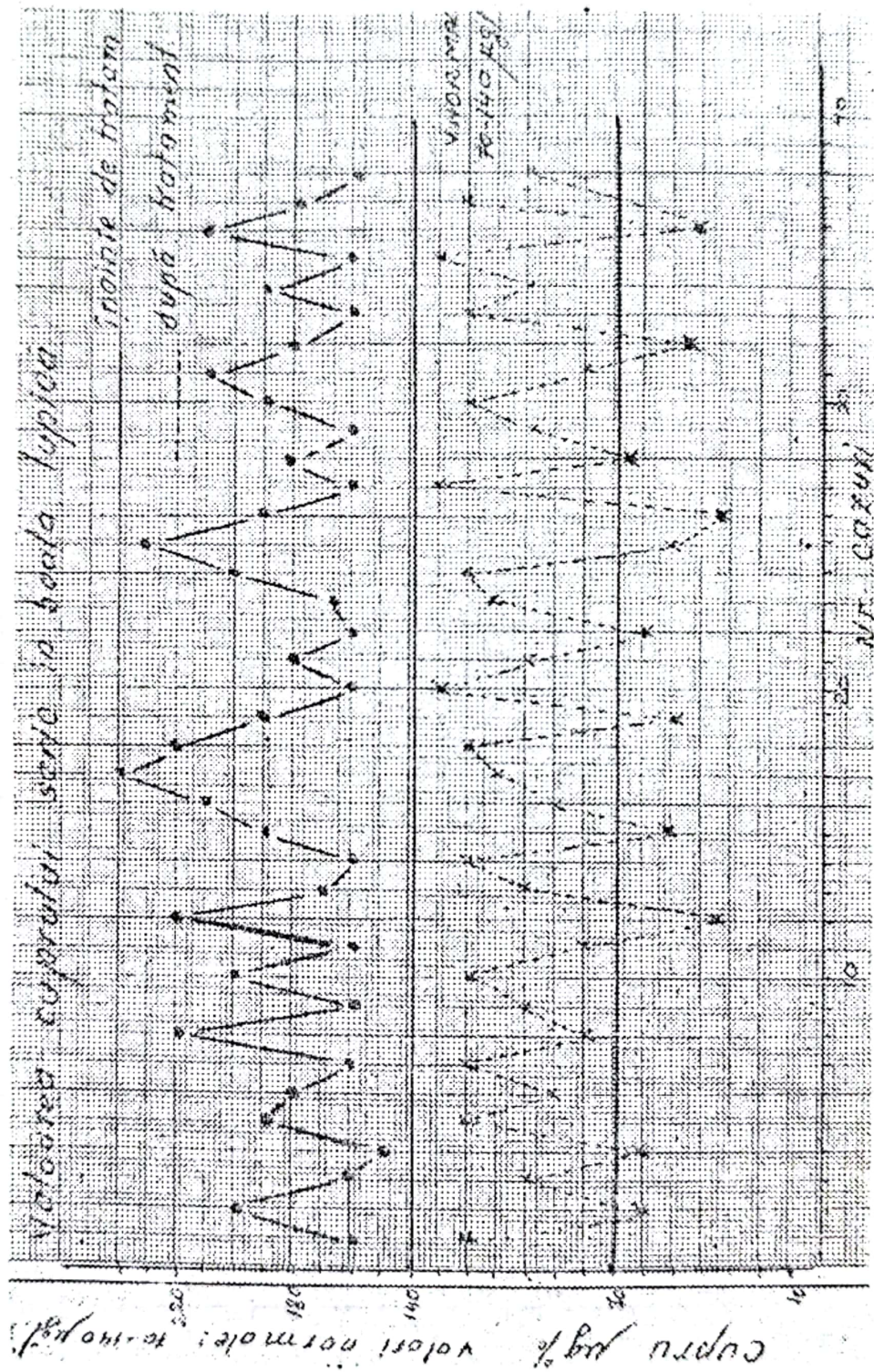
Proba de injectare a fost de 25 μl . Treptele de ardere au fost următoarele :

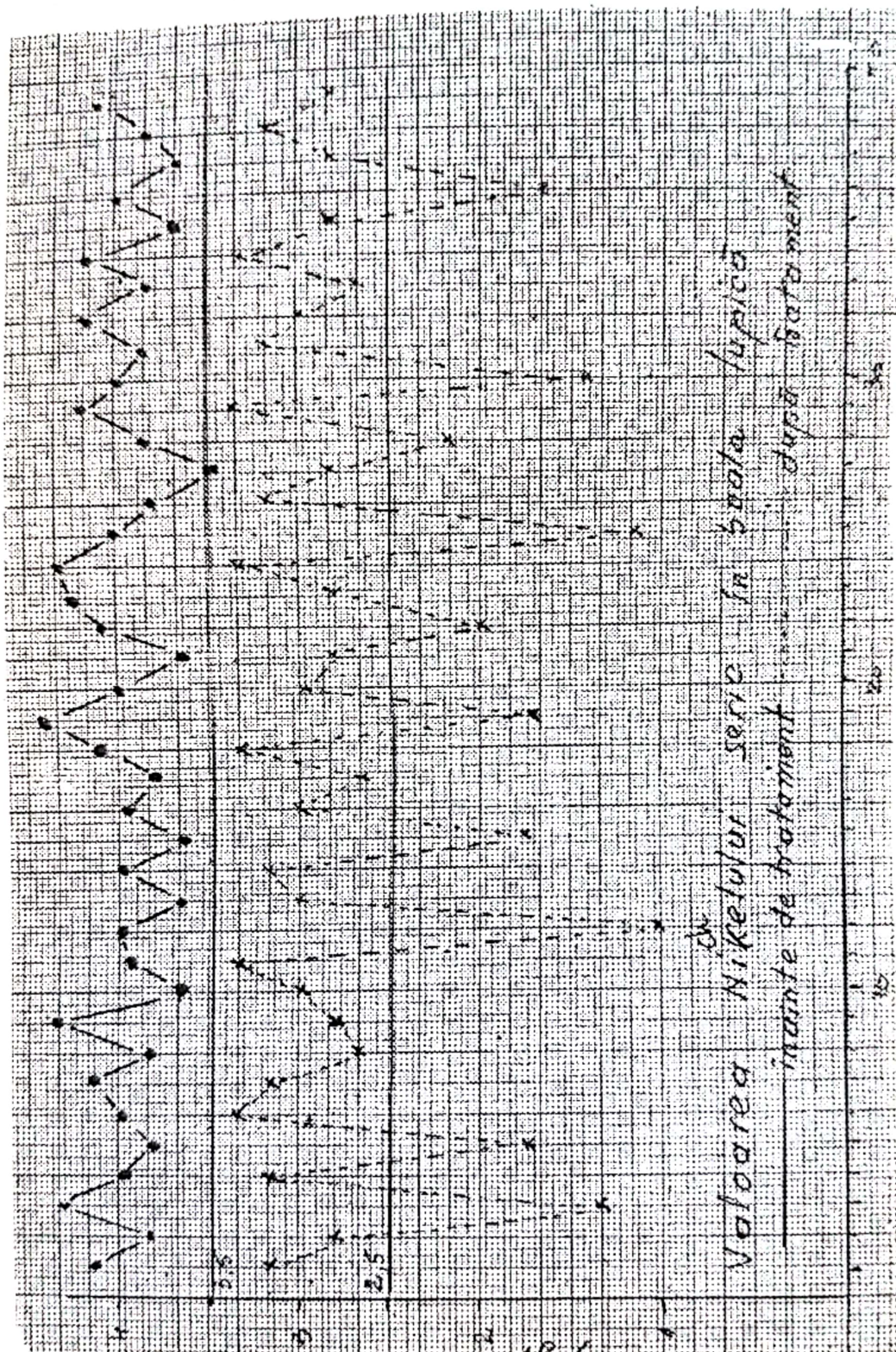
Trepte de ardere	1	2	3	4	5	6
Temperatură ($^{\circ}\text{C}$)	100	130	900	1000	2650	3000
Țimp (secunde)	36	36	30	30	6	6

În aceleași condiții a fost lucrată proba etalon care a fost formată dintr-o soluție de Na, K, Ca, Mg, Zn, Cu, Ni în concentrații cunoscute și egale cu ale unui ser normal.

Gaz de ardere : argon+aer.







REZULTATE

În diagrama nr. 1: sînt redade valorile nichelului în sîngele bolnavilor cu boală lupică la un lot de 60 bolnavi. Se remarcă o creștere a valorilor la cazurile de boală lupică fără complicații renale, respectiv între 3, 5—4,7 $\mu\text{g/L}$, valori care sub medicație cortizonică scad în limite normale.

La 13 cazuri cu nefropatie lupică (21%) valorile nichelului scad sub limite superioare a valorilor normale, iar 3 bolnavi cu valori de 1,5—cu valori sub 1 $\mu\text{g/l}$ ltr. față de valori normale $2,5 \pm 0,5 \mu\text{g/l}$ ltr.

ÎN DIAGRAMA NR. 2

Sînt redade valorile magneziului în sîngele bolnavilor cu boală lupică. Din cei 60 de bolnavi studiați numai 13 cazuri avînd nefropatie lupică prezintă valori crescute în ser, între 1—1,3 mmol/L deci peste limite superioare a valorilor normale, iar 3 bolnavi cu valori de 1,5—1,8 mmol/L raportat la o valoare normală de 0,8—1,0 mmol/L.

ÎN DIAGRAMA NR. 3

Sînt redade valorile cuprului în sîngele bolnavilor cu boală lupică. La debutul bolii se remarcă o creștere a valorii cu seric, în jur de 220 $\mu\text{g}\%$ față de 70—140 $\mu\text{g}\%$ normală; ca urmare a tratamentului cortizonic valorile acestuia scad în limite normale excepție făcînd cei 13 bolnavi cu nefropatie lupică la care valorile cuprului seric scad sub 70 $\mu\text{g}\%$ iar la 3 bolnavi sub 50 $\mu\text{g}\%$.

INTERPRETAREA REZULTATELOR

Creșterea concentrației nichelului în sîngele bolnavilor cu lupus la debutul bolii este corelată cu metabolismul nichelului, acest microelement circulînd în sînge și fixat pe α_2 globuline.

Procese inflamatorii ce însoțesc debutul bolii lupice sînt însoțite de o creștere marcată a α_2 globulinelor; în acest context creșterea nichelului este constantă atît timp cît procesul inflamator se menține.

Această creștere a nichelului este concomitentă cu cea a cuprului care este un adevărat marker biologic utilizat în diagnosticul inflamației și poliatritei reumatoide.

Creșterea concentrației cuprului se datorează particularităților lui metabolice, o mare cantitate de cupru (96%) circulînd legat de o heptoglobulină: ceruloplasmină α_2 globulină.

Creșterea în debutul bolii lupice a Ni, Cu este semnificativă și se asociază cu α_2 globuline crescute, VSH accelerat, crioglobuline, crio-fibrinogen crescut, IgM crescut.

Scăderea concentrației nichelului și a cuprului în complicațiile renale ale bolii lupice se datorează măririi permeabilității membranei filtrante glomerulare. Pierderea pe cale urinară a nikelului, cuprului, atrage după sine o scădere sanguină a acestor oligoelemente. Paralel cu scăderea concentrației de Ni, Cu, în sînge crește semnificativ magneziul atenționînd asupra instalării unei nefropatii lupice.

Modificarea valorii nichelului, cuprului, magneziului însoțește tabloul biochimic al alterărilor funcției renale din boala lupică și prezintă o valoare deosebită deoarece modificarea acestor oligoelemente

are loc înainte de manifestarea clinică a agravării funcției renale, precedind creșterea valorii creatinei, creatininei, ureei urinare, apariția cilindrilor hialini și granuloși.

Scăderea concentrației nichelului și cuprului în alterări ale funcției renale este legată de scăderea concentrației albuminelor serice pierdute pe cale renală dar și de pierderi ale Ni, Cu, care circulă liber în singe, ultrafiltrabil.

B I B L I O G R A F I E

1. BEDELLO : Nikel — haptenă — G. Ital. Derm. venerol., 1985 120, 4, 293—296.
2. BELLA A, CLERC — Concentration en superoxyde dismutase (cuivre et manganese) catalase et glutathion peroxydase dans les hematies, les plaquettes et le plasma de sujets atteints de polyarthrite rhumatoide. Ann. Biologie Clinique 1987 No 2 45. 152—157.
3. BORDAS E, CHELBERG A — Cercetări experimentale privind acțiunea NiSO_4 asupra unor componente sanguine.
— Higiena, 1986, 34,3 211—216.
4. BOREL SR., MONBOISE J. C. — L'action des radicals libres oxigenees sur le collagene ou cours d'inflammation. Ann. Biol. Clinique, 1986, 44, 3, 11—19.
5. CONRÉ C., ILEURY B. — Selenium, zinc et cuivre sériques au cours de l'alcoolisme. — Ann. Med. Interne, 1988, 132, 2, 138—139.
6. DESIRELLOR G., CROVATO F., SCOPINARO N. — La dérivation bibliopancréatique: un modele clinique experimental des rapports entre le zinc et la peau.
— Ann Dermatol. venerol, 1990, 117, 729—730.
7. DUMORALD J. : — Les oligoelements sériques et l'infarctus.
— Ann. Biol. Clinique, 1986, 8—9, 5—11.
8. GAWQROGGER J, COOK S. W. — Nickel dermatitis — British Journal of Dermatology 1986, 115, 33—38.
9. LEACH C. A., SANDERMAN I. — Hypernikemia following coronary arteriography caused by nikel in the radiographic contranst medium. — Ann. Chim. Lab. Sci. 1987, 17, 3, 132—146.
10. LUGOWSKI S. SMITH — The determination of Al, Cr, Co, Fe, and Ni in whole blood by electrothermal atomic absorbtionn spectrophotometry.
J. Biomed. Res., 1987, 21, 5, 657—622.
11. PASSI D., LUCA : Valori ematici deficitari degli acidi grassi polinesaturati, dei fosfolipidi, della vit. E, e della glutatione perossidasis come possibili fattori di rischia nell'insorgenza e nello sviluppo della sindrome da imunodipicienze acquista. — Giornali It. di Dermatol., 1990, 125.
12. PEDERSEN LM — Chromium, nickel and cadmium in biological fluids in patients with rheumatoid arthritis compared to healthy controle.
— Acta Pharmacol. Toxicol., 1986, 59, 248—255.
13. SERKI P. JANNSEN — Manifestations cutanées de la carence en zinc au cours de la Maladie de Crohn.
— Ann. Dermatol. Vénérol., 1990 117, nr. 11, 833.
14. TULKENS P.M. — Nephrotoxicité des aminoglycosides — Méd. Hyg. 1990, nr. 1855, pg. 2598—2601.
15. CRASTE A de PAULET — Annales de biologie clinique nr. 5, 1990 pag 323—329.
Radicaux libres et veillssment.
16. BARUTHIO F., PIERRE F., ARNAUD J. — Annales de biologie clinique 1990 48, 4, 239—247.
Comparaisons interlaboratoires cuivre-zinc sériques. Evolution de la performance analitique pour la première année.

Modificări sclerodermiforme și lichenoidale ca expresie a G.U.H.D. cronice la pacienții noștri

V. DJURAN, D. PEJIN, S. POPOVIC, M. POLJACKI, M. JOVANOVIĆ,
R. GOLUB, D. FELLE, LJ. MATOVIĆ, Z. ICURUP

GVHD este reacția grefei împotriva recipientului (receptorului). Principalele condiții pentru dezvoltarea GVHD sînt :

- 1) graft (donatorul) trebuie să conțină celule imunocompetente ;
- 2) gazda trebuie să aibă principalele izoantigene ale grefei care lipsesc la donator, astfel încît să apară drept antigene străine pentru donator ;
- 3) receptorul trebuie să fie incapabil să reacționeze cu antigenele donatorului.

Deoarece donatorul și receptorul se aleg astfel încît să fie compatibili în complexul major de histocompatibilitate (MHC), GVHD uman este cel mai probabil indus de diferențe minore neimplicînd MHC. Indicațiile pentru transplantul alogenic de măduvă osoasă sînt anemia aplastică, formele severe de imunodeficiență, leucemiile acute și cronice, sindromul Wiskott-Aldrich. Pe lîngă incompatibilitatea MHC, infecția are de asemenea un rol deosebit în creșterea incidenței GVHD. Celulele T adulte ale donatorului sensibilizate la antigenelor bacteriene, virale și ale protozoarelor, produc gama-interferon care induce expresia antigenelor HLA de clasa a II-a. Antigenele non-HLA apar în conjuncție cu antigenelor HLA clasa II și stimulează GVHD, adică reacția împotriva antigenelor non-HLA. (2).

GVHD poate să apară într-o formă acută (pînă la 100 de zile) sau într-o formă cronică (după 100 de zile) de la transplant și atinge pielea, ficatul și intestinele. GVHD acut are o incidență de 18—50%. De obicei forma acută apare după 7—50 de zile, în medie după 20 de zile, dar posibil și 50—100 de zile după transplant. (3), (4). Se manifestă sub forma unei erupții maculopapuloase care apare mai întîi pe pielea feței, în jurul urechilor pe părțile laterale ale gîtului, palme și plante, avînd o dispoziție simetrică, iar după cîteva zile apare generalizarea erupției. Cîteodată are un aspect scarlatiniform (4). Dispare treptat alături de o descuamare, lăsînd în urmă pigmentații maronii-murdare care pot persista cîteva săptămîni sau luni. Formele grave de GVHD acut sînt reprezentate de apariția bulelor și necroliza epidermului care seamănă cu

sindromul Lyell (4). În cadrul formelor severe apar modificări și pe mucoase. Criteriile pentru clasificarea severității formei acute de GVHD sînt :

- 1) procentul de tegument afectat ,
- 2) prezența bulelor și a descuamării
- 3) concentrația bilirubinei drept expresie a GVHD-ului hepatic
- 4) gradul diareei ca urmare a GVHD-ului acut intestinal

GVHD cronic este complicația tardivă a grefei alogenice de măduvă osoasă și se observă după 3 sau mai multe luni de la transplant la 20—40% dintre receptori. De obicei este precedat de GVHD acut. O treime dezvoltă GVHD de novo. Unii autori consideră că aici este vorba de recunoașterea antigenelor minore și că forma cronică ar fi manifestarea tardivă a GVHD-ului acut. Incidența mai mare a GVHD cronic la cei cu GVHD acut susține această părere. Alții consideră că ar fi vorba de autorecunoașterea reacției donor împotriva donatorului, determinată de numărul mare de celule autoreactive și supresoare introduse în sînge odată cu grefa (1). Dispariția majorității celulelor supresoare care trăiesc puțin rezultă datorită dezechilibrului autoreactivității și activității supresoare, din care cauză apare GVHD, și nu întotdeauna din cauza diferențelor de histocompatibilitate dintre donator și receptor (5).

GVHD cronic se manifestă de asemenea pe piele, ficat și mucoase. Cel mai frecvent și pe mucoasele vizibile și pe piele apare forma lichenoidă. Modificările persistă luni de zile, iar după regresiunea lor rămîn hiperpigmentații durabile frecvent întinse. Ceva mai rar apar leziuni sclerodermiforme sau tabloul unei eritoderмии generalizate modificări hiperkeratozice ale trunchiului și extremităților (4). Manifestările orale în cadrul GVHD-ului cronic sînt des întîlnite, iar cîteodată și unice, sub forma leucoplaziei, atrofiei și ulceratiilor. Bolnavii acuză o senzație de uscăciune a gurii. Din punct de vedere histologic modificările cuprind mucoasa și glandele salivare mici. La nivelul ochilor modificările sînt reprezentate de uscăciune datorită distrugerii glandelor lacrimale. Acest tablou aminteste de sindromul Sjögren (4). Sînt posibile și anomalii ale unghiilor și alopecie. (4).

Modificările histologice atît în forma acută cît și în cea cronică se găsesc în epiderm. Acestea sînt :

- 1) degenerescența vacuolară a celulelor stratului bazal
- 2) edemul intercelular (sponzioza)
- 3) apariția celulelor diskeratozice, în jurul cărora se află mononucleare (satelite cell necrosis)
- 4) bule subepidermice
- 5) necroza epidermului.

În cadrul GVHD cronic forma lichenoidă se găsesc și modificări asemănătoare lichenului plan : hipergranuloză, acantoză, melanofage în dermul papilar, infiltrat limfocitar și corpusculi coloizi în derm și epiderm. La formele sclerodermiforme se remarcă atrofia epidermului, pierderea arțexelor epidermice și omogenizare a fibrelor de collagen.

PREZENTAREA CAZURILOR

Pacienta S.I. elevă, 19 ani cu Dg. Anemie aplastică foarte severă stabilit în decembrie 1989 a fost supusă transplantului de măduvă osoasă de la sora ei HLA-identică, în luna martie 1990. În aceeași lună S.I. a prezentat GVHD acut gradul II sub forma unei erupții maculopapuloasă diagnosticate clinic și care a avut un caracter tranzitoriu. După 14 luni a prezentat mai întâi modificări pe pielea feței și a antebrătelor care au avut aspect de prurigo și care au cedat la tratament simptomatic. De-a lungul anului 1991 au apărut inundări ale pielii, prurit, iar pielea a devenit netedă, lucioasă și întinsă. Examenul local a evidențiat existența modificărilor sclerodermiforme generalizate care au fost mai evidente la nivelul extremităților superioare, sînilor și abdomenului, fiind de culoare galben-sidefie. În luna octombrie s-a efectuat biopsia al cărei rezultat a precizat degenerescenta vacuolară a epidermului bazal cu existența corpusculilor eozinofili. În dermul superior la același nivel s-a găsit o zonă de țesut de granulație tânăr. În mușchi nu s-au evidențiat modificări histologice. Tabloul descris a corespuns unui GVHD gradul I.

Modificările sus menționate au persistat 10 luni. După 5 luni s-a ajuns la o îmbunătățire evidentă, iar după 10 luni au rămas doar hiperpigmentații minore cu o nuanță gălbuie. Pielea a recăpătat proprietățile sale normale. În prezent pacienta nu acuză tulburări subiective.

Al doilea pacient B.S., 27 de ani a prezentat diagnosticul de Leucemie cronică granulocitară. După tratament cu Mileran, timp de un an s-a efectuat transplantul alogenic de măduvă osoasă de la sora pacientului HLA-identică, în luna mai 1991. În toamna aceluiași an au apărut modificări pe mucoasa jugală și bucală care au condus spre lichen bucal. A prezentat modificări pe pielea feței, trunchiului, părților proximale ale extremităților sub forma de macule și papule cu diametru pînă la 1 cm, de formă rotund-ovalară. La început modificările au fost eritematoase, avînd apoi o nuanță maroniu-rosietică cu o discretă tentă lividă, alături de un luciu discret. Cele mai expresive au fost localizate pe trunchi, însoțite de prurit. După regresia modificărilor au rămas hiperpigmentații. Rezultatul histopatologic a evidențiat: multe celule ale stratului bazal și unele celule ale stratului malpighian au prezentat semnele unei degenerescente vacuolare, iar unele au fost înconjurate cu celule satelit. În stratul spinos s-au găsit și corpusculi eozinofili. Suepitelial s-au aflat infiltrate limfocitare rare care au pătruns în stratul bazal epitelial. Dg.: GVHD gradus secundum mucosae oris.

Ambii pacienți se află sub control dermatologic și hematologic. În prezent tratamentul constă în administrarea de Ciclosporină A (Sandimmun) al cărei nivel sanguin se controlează, și Metilprednisolon, iar din punct de vedere dermatologic ung. Synalar și ung. Pantherol, precum și ultrasunete la pacienta S.I. timp de o lună în administrare zilnică.

DISCUȚII :

În cazul sclerodermiei motivul fibrozei cutanate ar putea fi activitatea T celulară. Într-un stadiu incipient al sclerodermiei apar infiltrațe limfocitare, monocitare, plasmocitare, de fibroblaști și macrofagi. În cadrul GVHD-ului cronic se dezvoltă sindromul sclerodermiform. Antigenele care inițiază reacția în cadrul sclerodermiei sînt necunoscute, sugerîndu-se totuși faptul că tipul IV de colagen al membranei bazale expus după alterarea vasculară ar putea fi răspunzător. Infiltratele de limfociți, monociti, macrofage, prin intermediul limfokinelor și monokinelor stimulează proliferarea fibroblastică și producerea de colagen. Modificările lichenoide în cadrul GVHD-ului cronic cutanat cuprind mucoasa orală și pielea, unde spre deosebire de Lichen plan nu există locuri de elecție (6). Celule T imunocompetente care conduc spre GVHD sînt grafy T limfocitele. Cum donatorul și acceptorul trebuie să fie compatibili în ceea ce privește antigenele HLA principale, celulele T ale donatorului recunosc antigenele IA (HLA-DR), adică celule care posedă antigene de clasa a II-a acestea fiind macrofagele, celulele B, celulele Langerhans, cîteodată celulele epiteliale. Contactul antigenelor de clasa a II a și limfocitelor T ale donatorului stimulează celulele T citotoxice ale donatorului, mai ales celulele helper. Acestea din urmă activează celulele T helper ale gazdei care cu ajutorul limfokinelor și macrofagelor conduc la alterări celulare ale gazdei (6). În același timp prin activarea celulelor B ale gazdei apare hipergamaglobulinemia și producerea de anticorpi și a depozitelor cutanate. (6).

Caracteristic pentru GVHD din punct de vedere histopatologic este evidențierea necrozelor celulare satelite unice unde s-au observat keratinociți cu viabilitate redusă într-un contact strîns cu celulele T (6). Se pune întrebarea dacă mecanismul din GVHD poate folosi pentru explicarea modificărilor din cadrul lichenului plan. În cadrul acestuia infiltratul dermic este compus din celule T. Stimularea antigenică (medicament, virus) duce la proliferarea celulelor Langerhans în epiderm. Apoi urmează contactul celulelor Langerhans cu macrofage ce duce la activarea acestora, eliberarea de limfokine, alterarea keratinocitelor, mai ales în stratul bazal, iar mecanismul este același și în GVHD. Agenții (medicamentele, virusii) sau unele antigene necunoscute schimbă markele de pe keratinocite, astfel încît gazda le recunoaște drept străine. Acesta ar putea fi mecanismul bolilor autoimune (6). Asemănarea dintre GVHD și Lichenul plan alături de cele sus menționate confirmă și rezultatele histopatologice : hipergranuloza, acantoza, prezența corpurilor coloizi, degenerescența vacuolară a celulelor stratului bazal. (6).

Clinic, forma cronică a GVHD-ului seamănă cel mai mult cu spectrul tulburărilor colagenovasculare sau autoimune, iar acest fapt se confirmă și cazul pacienților noștri.

BIBLIOGRAFIE

1. VOGELSANG GB, WAGNER JE 1990. Graft versus Host Disease Hematol/Oncol. Clin. N. Amer. 4 : 625.
2. DE GAST GC, GRATAMA JV, RINGDEN O., GLUCKMAN E, 1987 : The multifactorial etiology of Graft-versus-host disease Immunol. Today 8:209.

3. BRIAN R. SMITH, SUSAN LEITMAN and ROBERT FINBERG : Bone marrow transplantation : Diagnosis and management of GVHD and acute infection.
4. BORIS LABAR I VINKO BOGDANOVIC : Transplantacija koštane srži, Med. fakultet, Zagreb, 1985 : 118—126.
5. RAPPAPORT J., REINHERZ E., MIHM M., et al. 1979 : Acute graft versus host disease in recipients of bone marrow transplants from identical twin donors Lancet 2 : 717.
6. BRUCE H. THIERS, R. L. DOBSON : Pathogenesis of Skin Disease, Churchill Livingstone, New York 1986.
7. DANIEL P. STITES, JOHN D. STOBO, J. VIVIAN WELLS : Klinička i osnovna imunologija, Savremena administracija, Beograd, 1989.

LABORATORIU DE HISTOLOGIE SI CITOLOGIE

LABORATORIU DE HISTOLOGIE SI CITOLOGIE

REZUMAT

Lucrarea de față este un studiu epidemiologic clinic, histologic și imunologic pe un lot de 103 de bolnavi cu A.K. din perioada 1972—80 în tratamentul secției de dermatologie ale Spitalului Clinic Berceni. Din acest studiu reiese o incidență mai crescută a A.K. față de statisticile studiate și mai târziu tot în transplantelor de țesuturi de la donatori și de la primii tineri de A.K. Din punct de vedere histologic nu există diferențe între leziunile bolnavilor cu A.K. din această secție sau generalizată și leziunile bolnavilor cu A.K. și III pozitiv.

Anglo-americanii Kapos (A.K.) a fost descris pentru prima dată de dermatologul vienez Moritz Kaposi în anul 1872 sub numele de "carcinomul multiplex hemoragic" ca o afecțiune cu evoluție cronică benignă, cu răspândire în domeniul medicinei (Etiologie de Sud, nordul Africii) și Europa de Sud-est, medicul de specialitate, Kaposi și având o incidență scăzută în Europa.

În anul 1980 au fost descrise primele cazuri de A.K. în regiunea centrală a Africii, afecțiunea cuprinzând toate categoriile de populație, inclusiv copii, cu incidență crescută (10—20%) din totalul populației (maligne) și cu evoluție malignă — K. cronică sau K. African (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100).

Studiu epidemiologic, clinic, histopatologic al angiosarcomatozei Kaposi

A. GANEA-SAŢEANU, A. RUSU, M. GRIGORE

Laboratorul de Histopatologie cutanată Centrul Dermato Venerologic Bucureşti.

REZUMAT

Lucrarea de faţă este un studiu epidemiologic clinic, histologic şi histoenzimologic pe un lot de 162 de bolnavi cu A.K. aflaţi în perioada 1978—90 în tratamentul secţiilor de dermatologie ale Spitalului Clinic Berceni.

Din acest studiu reiese o incidenţă mai crescută a A.K. faţă de statisticile studiate şi mai reiese rolul traumatismelor ca veritabile porţi de intrare şi debut al primei tumori de A.K.

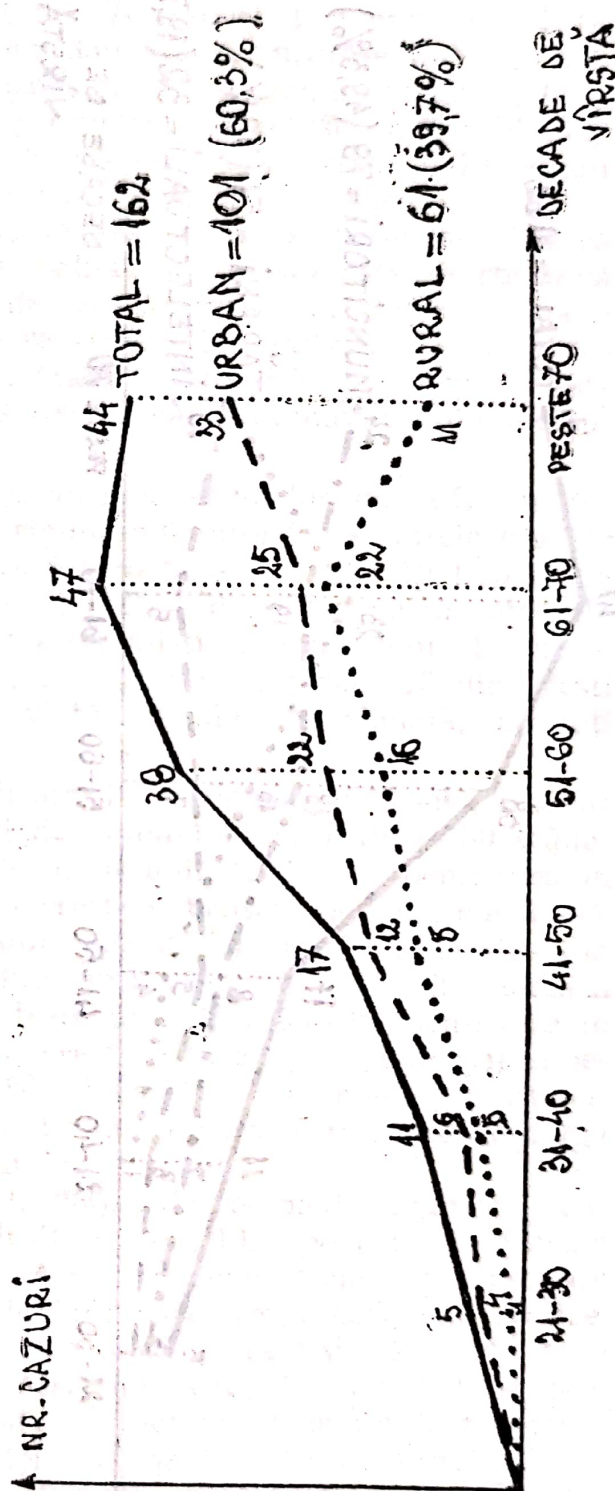
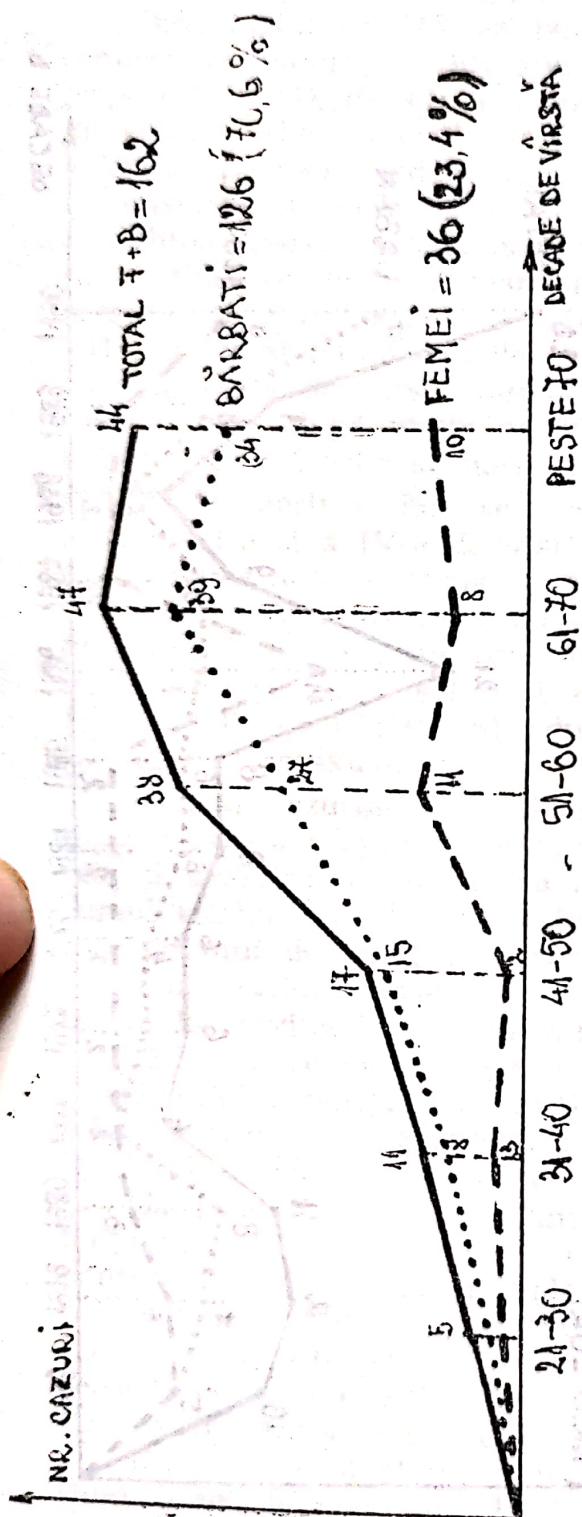
Din punct de vedere histologic nu există diferenţe între leziunile bolnavilor cu A.K. diseminată sau generalizată şi leziunile bolnavilor cu A.K. şi HIV pozitiv.

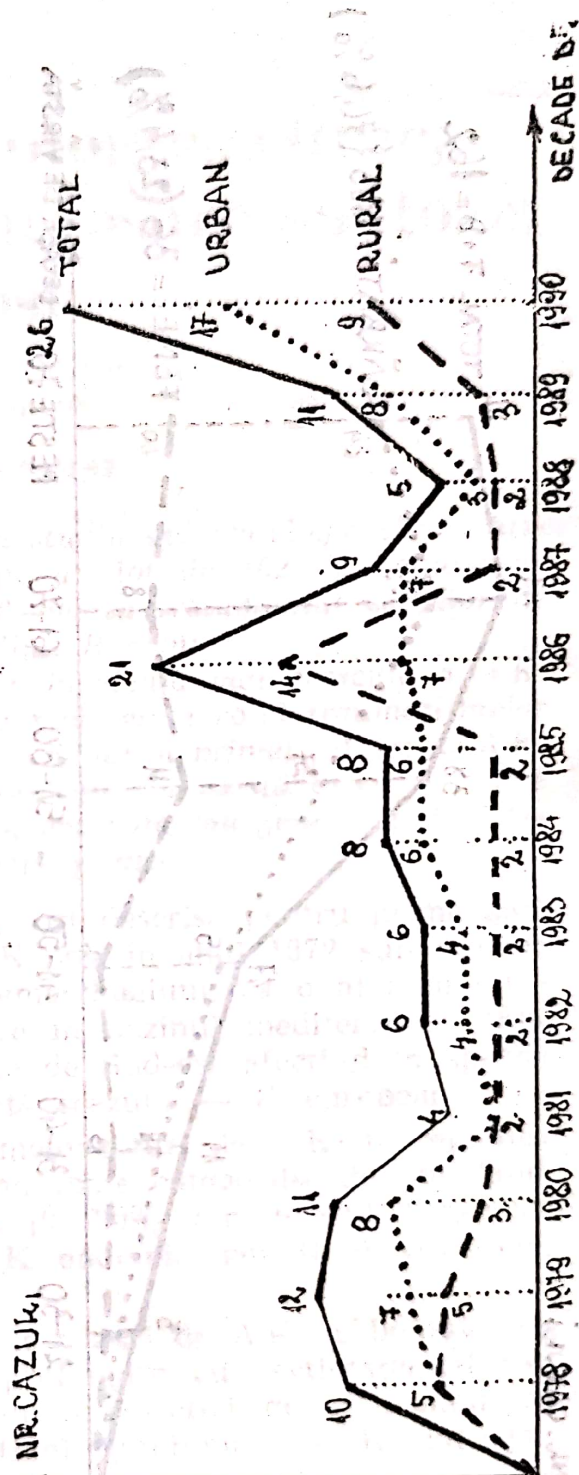
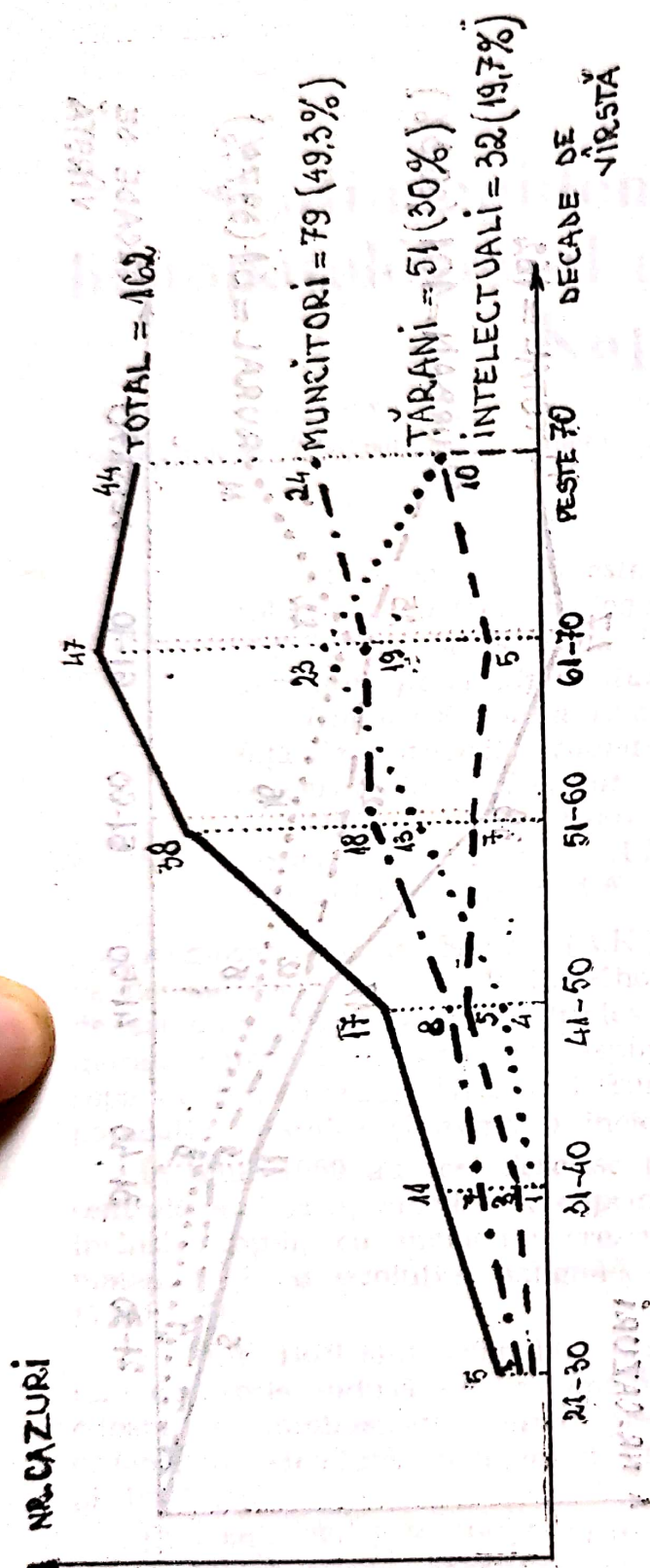
Angiosarcomatoza Kaposi (A.K.) a fost descrisă pentru prima dată de dermatologul vienez Moritz Khon Kaposi în anul 1872 sub numele de sarcoma idiopathicum multiplex hemorrhagicum, ca o afecţiune tumorală cutanată benignă, cu răspîndire în bazinul mediteranean (Europa de Sud, nordul Africii) şi Europa de Sud-est afectînd în special populaţia vîrstnică şi avînd o incidenţă scăzută — K european.

În anul 1950 au fost descrise primele cazuri de A.K. în regiunea centrală a Africii, afecţiunea cuprinzînd toate categoriile de populaţie, inclusiv copiii, cu incidenţa crescută (9—20% din totalul tumorilor maligne) şi cu evoluţie malignă — K endemic sau K African (16, 17, 18, 19).

În anul 1970 sînt semnalate primele cazuri de A.K. la bolnavii cu imunodepresie indusă de tratamente prelungite cu corticosteroizi sau citostatice, administrate pentru prevenirea rejecţiei de transplant de organe, în afecţiuni maligne şi afecţiuni autoimune — K. iatrogen (6, 14, 16).

Din anii '80 A.K. intră brusc în atenţia cercetătorilor deoarece s-a constatat că ea constituie una din formele de manifestare ale SIDA (după diferite statistici în 22 pînă la 50% din cazuri — K. endemic (2, 14, 19, 21).





Pornind de la această ultimă constatare am efectuat un studiu epidemiologic, clinic, histologic și histoenzimologic pe un lot de 162 de bolnavi cu A.K. aflați în perioada 1978—90 în tratamentul secțiilor de dermatologie din Spitalul Clinic Berceni.

Din totalul de 162 de bolnavi 23,4% (raport 1/4) erau femei, în contrast cu datele din literatură care dau valori cuprinse între 6—9% (raport 1 la 11), (6, 14). Primele cazuri de A.K. apar în decada a III-a de viață, curba crescând rapid, în progresie aritmetică pînă în decada a VII-a de viață, cînd atinge nivelul maxim. După vîrsta de 70 de ani se constată o scădere moderată a numărului total de cazuri.

După apartenența bolnavilor la mediul urban și rural, se observă că în timp ce curba numărului de bolnavi în urban este în continuă creștere și după decada a VII-a de vîrstă, în rural, după decada a VII-a de vîrstă, numărul de cazuri se reduce la jumătate. Dacă în decada a VII-a de vîrstă numărul bolnavilor din cele două medii este sensibil egal, după vîrsta de 70 de ani numărul bolnavilor din mediul urban este de 3 ori mai mare.

Pe categorii sociale se remarcă apariția cazurilor de A.K. în decada a III-a și a IV-a de viață în rîndul muncitorilor și intelectualilor (15 bolnavi) față de numai 1 caz din rîndul țăranilor. Cei 16 bolnavi la care A.K. a debutat în decada a III-a și a IV-a de vîrstă au următoarele profesii: 1 inginer, un profesor, 2 economiști, 2 tehnicieni, 1 șef de tren, 1 merceolog, 5 șoferi, 1 zidar, 1 tractorist, 1 țăran. 12 din acești 16 bolnavi sînt necăsătoriți, duc o viață sexuală dezordonată, dar toți au negat homosexualitate.

Studiul cazurilor noi diagnosticate în perioada 1978—90 evidențiază o ușoară creștere a numărului de bolnavi în anii 1978—80 scăderea, și stabilizarea numărului acestora, în anii 1981—85, pentru ca în cursul anului 1986 să se producă o creștere bruscă, de aproape 3 ori, a numărului de bolnavi. Surprinzător, această creștere s-a produs din cauza bolnavilor proveniți din mediul rural. În anii 1978—89 numărul bolnavilor revine la valorile înregistrate în anii 1983—85 pentru ca în anul 1990 să se înregistreze o nouă creștere bruscă (26 bolnavi) superioară celei înregistrat în anul 1986. Această nouă creștere a numărului de cazuri noi, proporțională în urban și rural este în concordanță cu vîrfurile leucemice remarcate de hematologi.

Ca posibili factori declanșatori, 26% din bolnavi recunosc existența unui traumatism ce a constituit o veritabilă poartă de intrare pentru debutul leziunii inițiale de A.K. Traumatismele erau produse prin întepare, tăiere cu vegetație de baltă sau viețuitoare subacvatice. La 7—20 de zile de la traumatism, pe locul respectiv s-a dezvoltat o formațiune tumorală botriomicomatoasă de A.K., iar după 1—4 luni au apărut leziuni nodulare diseminate pe segmentul anatomic respectiv.

După aspectul clinic al leziunilor 131 de bolnavi au prezentat leziuni tumorale nodulare, 15 (9,2%) leziuni angiomatoase 13 (8%) leziuni tumorale și angiomatoase, iar 2 bolnavi (1,8%) au prezentat leziuni tumorale generalizate (cutanate și viscerale). Din cei 131 de bolnavi cu leziuni tumorale nodulare, 6 prezentau leziuni cutanate diseminate.

	LEZIUNI TUMORALE	PLĂCI-PLACARDE ANGIOMATOASE	LEZIUNI TUMORALE și ANGIOMATOASE	LEZIUNI CUTANATE și VISCERALE
URBAN	82	9	9	1
RURAL	49	6	4	2
TOTAL	131	15	13	3

Atît cei 6 bolnavi cu leziuni tumorale cutanate diseminate cit și cei 2 bolnavi cu leziuni tumorale generalizate au remarcat diseminarea, respectiv generalizarea leziunilor după intervale de timp variabile, cuprins între 2 și peste 20 de ani de la debutul afecțiunii. Independent de vîrsta bolnavului, tratamentul efectuat, diseminarea sau generalizarea afecțiunii s-a produs prin apariția de tumori nodulare hemisferice, de culoare roșie-violacee, consistența relativ elastică cu diametrul de pînă la 1—1,5 cm. Spre deosebire de tumorile de A.K. localizate care cresc în volum putînd conflua între ele și atingînd dimensiuni impresionante, tumorile nodulare de diseminare par a se opri în dezvoltare atunci cînd ating 1—1,5 cm diametru, procesul de apariție a noi tumori continuînd însă.

În afara lotului de 162 de bolnavi în acest studiu au fost incluși și 2 bolnavi HIV+ la care SIDA s-a manifestat prin apariția tumorilor de A.K. Aspectul clinic al tumorilor era asemănător celui din A.K. diseminată sau generalizată. Ambii bolnavi prezentau tumori nodulare de culoare roșie-violacee, de 0,3—1,5 cm diametru, dispuse și pe sclere și mucoasa cavității bucale.

Dispoziția topografică a leziunilor de A.K. la lotul de bolnavi studiat concordă cu mențiunile literaturii de specialitate (1,3, 16). Astfel membrele inferioare au fost afectate în 63,50% din cazuri, membrele superioare — 8,60%, membrele superioare și inferioare — 8,60%, extremitatea cefalică — 7,30% (7 pav. urechii, 2 reg. laterocervicală, 1 buza inferioară, 1 mentonier, 1 pleoapa sup.). 6 bolnavi au prezentat tumori la nivelul organelor genitale, 6 au prezentat leziuni cutanate diseminate, iar 2 bolnavi au prezentat leziuni cutanate și viscerale.

Studiul concordanței diagnostic clinic-diagnostic histopatologic confirmă faptul că aspectul clinic al A.K. este polimorf. Din totalul de 192 de prelevări bioptice efectuate a existat concordanță de diagnostic în 63% din cazuri. În 12,50% aspectul clinic al leziunii sugera un botriomicom, în 3,10% din cazuri un melanom. Alte diagnostice clinice luate în considerație: epiteliom porom ecrin, angiom, corn cutanat, keratoacantom, verucă vulgară. Neconcordanțele de diagnostic s-au produs cînd bolnavii au efectuat diferite tratamente topice anterioare

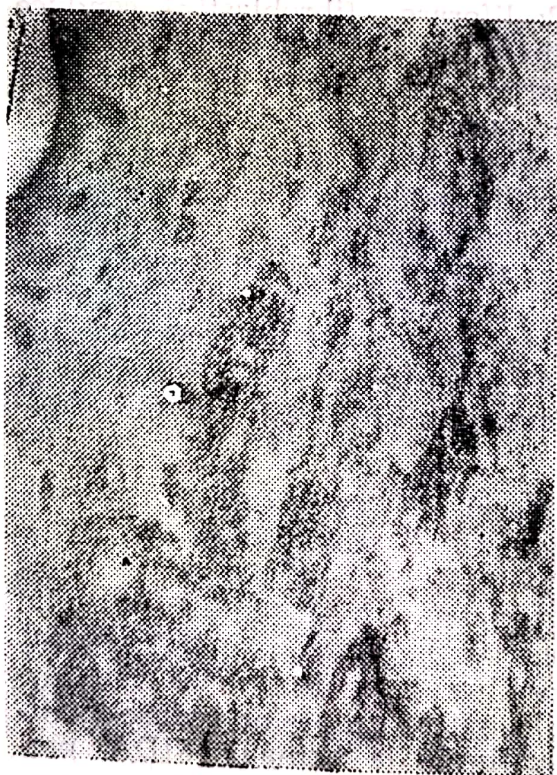
consultului sau cind leziunile erau situate pe suprafete cutanate expuse la traumatisme repetate. Aproape în toate cazurile leziunile erau de tip tumoral și solitare.

Tabloul histopatologic al leziunii de A.K. diferă după vîrsta leziunii prelevate, admițîndu-se că cele două tipuri de celule întîlnite în pereții capilari: celule endoteliale, și pericitare, participă treptat la proliferarea tumorală.

Pentru o leziune recentă de A.K., principalele criterii de diagnostic pozitiv sînt :

- proliferarea vasculară bogată ce conduce la formarea a numeroase vase de neoformație, cu lumene dilatate, la nivelul dermului.
- celulele endoteliale care formează aceste vase sînt mari și proemină în lumen.
- dermul înconjurător este edemațiat, iar în jurul vaselor apare un infiltrat inflamator format din limfocite, histiocite și plasmocite, densitatea acestui infiltrat fiind variabilă.
- din loc în loc pot fi observate mici aglomerări de celule endoteliale în curs de a forma vase noi.
- prezența de hematii grupate, extravazate.
- depozite de hemosiderină în derm.

Într-un stadiu ulterior de evoluție a leziunii (de maturare) dacă procesul de proliferare vasculară continuă cu aceeași intensitate, leziunea de A.K. va lua aspect angiomasos. Cel mai frecvent însă în acest stadiu tardiv la proliferarea tumorală participă și fibroblastele pericapilare, tumora avînd aspect mixt : angiomasos și fibroblastic (de unde



• Nodul tumoral de diseminare (ob. 10 și 40). Proliferări endoteliale și fibroblastice de mică întindere grupate în jurul vaselor dermice.



● A.K. Nodul tumoral la un bolnav cu SIDA. Pe lângă proliferările mixte endoteliale și fibroblastice în dermul superficial (stînga) se observă infiltrat inflamator limfo-histo-plasmocitar.

și denumirea de angiosarcomatoză). Proliferarea fibroblastică conduce la formarea de cordoane de celule alungite, orientate în direcții diferite și care se întretaie. Nucleii acestor celule fuziforme variază în talie și tinctorialitate, unii din ei fiind atipici. Mitozele sînt rare. În periferia acestor cordoane formate din celule fuziforme se observă vase de neoformație, lumene dilatate înconjurate de un strat de celule endoteliale ce proemină în lumene, sau înconjurate numai de fibroblaste; în grosimea proliferării fibroblastice vasele sanguine pot apare și ca simple fante, fără un perete înconjurător. Ca și în leziunile primului stadiu hematiile extravazate grupate sînt numeroase, iar depozitele de hemosiderină prezente. Masele tumorale în general respectă epidermul și dermul papilar dezvoltîndu-se în dermul mijlociu și profund, frecvent invadînd și hipodermul.

Aspectul histologic al nodulilor tumorali din A.K. cutanată diseminată sau generalizată este asemănător cu cel al nodulilor de A.K. apărute la bolnavii SIDA. Proliferările sînt mixte, endoteliale și fibroblastice, însă de mai mică întîndere toate grupate în jurul vaselor dermului superficial și mijlociu, separate de zone de stromă cu aspect normal. Se realizează un aspect de noduli cu proliferare multicentrică. Atît depozitele de hemosiderină, cît și hematiile extravazate sînt reduse cantitativ. Singura diferență notabilă o constituie, la bolnavii SIDA, prezența unui infiltrat inflamator relativ dens, format din limfocite, histiocite și plasmocite, dispuse în dermul superficial.

Cercetările noastre de histoenzimologie s-au axat în primul rând pe evidențierea enzimelor ce intervin în metabolismul hidraților de carbon, a enzimelor lizozomale și mitocondriale. Dintre enzimele hidraților de carbon au fost studiate LDH și fosforilaza, enzime ce intervin în metabolismul glicogenului. Activitatea lor intensă a fost evidențiată sub formă de granule intracitoplasmice la nivelul celulelor fibroblastice.

Dintre enzimele lizozomale au fost studiate peroxidaza care face parte din clasa oxidoreductazelor și aryl-sulfataza din clasa hidrolazelor. S-a remarcat o activitate moderată a peroxidazei în țesutul tumoral și o ușoară creștere a intensității ei la periferia tumorii. Aryl-sulfataza prezintă o activitate intensă în țesutul tumoral și este absentă la periferia tumorii. Dintre enzimele mitocondriale a fost studiată NADH diaforaza, enzimă cu specificitate de membrană, care face parte din clasa oxidoreductazelor. Activitatea NADH diaforazei este foarte bine reprezentată la nivelul fibroblastilor și mai slab reprezentată la nivelul infiltratului inflamator. Este de asemenea intens activată la nivelul celulelor endoteliale.

Prezența enzimelor lizozomale și mitocondriale demonstrează că celulele endoteliale și pericitare sînt celule tinere, pluripotente, cu activitate metabolică intensă, ele au un echipament enzimatic bogat, organele celulare bine reprezentate. Într-o fază avansată a activității lor pot produce mucopolizaharide neutre și acide, fibre de reticulină și collagen, în special peritumoral, dar în același timp pot acționa și ca macrofage.

CONCLUZII

- Din studiul efectuat reiese o incidență mai mare la femei a A.K. față de datele statistice din literatură.

- În decadele a III-a și a IV-a de vîrstă A.K. a afectat tineri din mediul urban cu o viață sexuală dezordonată care fac parte din grupa de risc de îmbolnăvire crescut prin boli cu transmitere sexuală.

- În anii 1986 și 1990 s-a înregistrat o creștere bruscă de aproape trei ori a numărului de bolnavi noi. Creșterea numărului de bolnavi noi din 1990 corespunde cu „vîrfurile leucemice” remarcate de hematologi.

- 26% din bolnavi au recunoscut existența unui traumatism, a unei porți de intrare la locul apariției primei tumori. La interval de săptămîni sau luni, în segmentul anatomic respectiv au apărut leziuni nodulare de diseminare.

- Din punct de vedere clinic, leziunile tumorale de A.K. generalizate sînt asemănătoare celor de A.K. la bolnavi cu SIDA. Nodulii tumorali cresc lent în volum pînă la 1—1,5 cm diametru, cînd par a se opri în evoluție. Tendința lor de a conflua este redusă. Procesul de apariție a noi noduli tumorali este continuu.

- Din punct de vedere histopatologic pot fi descrise trei tipuri de leziuni :

- botriomicomatos, corespunzînd leziunii tinere ;
- angiofibromatos, corespunzînd leziunii mature ;
- nodular, cu proliferare vasculară multicentrică, corespunzînd leziunilor de A.K. generalizată și bolnavilor SIDA cu A.K.

BIBLIOGRAFIE

1. BACHELEZ : „Le traitement de la maladie de Kaposi“ Am. Dermatol Véné-
1990, 8, 377—580.
2. BRABILIA L., BANESCHI V., BARTTA G., FIUGI A.F. — „Intralesional
Chemotherapy for Kaposi's sarcoma“ Dermatologica (Basel) 1984, 169,
nr. 3, 150—155.
3. BUCUR G. — Probleme de actualitate privind A. Kaposi — Dermato Vene-
rologie nr. 3/1988, 231—239.
4. BULDOGH I., BETH, E. HZONG E. S. KYLWAGI, S. K. GIRALDO G. Ka-
posi's sarcoma Iv Detection of OMV, DNA, RNA and CMNA in tumor
biopsias.
Inst. I. conor 1981, 28, 469—474.
5. DAVID M., SHOHAT B., MAROZINSKI G., FENERMAN E.I., — Reduced
graft versus-host reaction of T. cells in Kaposi's sarcoma. A possible
prognostic indicator Dermatologica (Basel) 1984 169 nr. 2, 76—79.
6. FRIEDMAN KIEN A.E. — Kaposi's sarcoma. An oportunist neoplasma. J.
Invest. Dermatol. 1984, 82, nr. 5, 446—448.
7. HARA A. K., FUJUYAMA W. L. EPSTEIN Tissue-Angiotensin-Converting.
Enzyme and Lisosomal Enzyme Levels in skin Diseases Archives of
Dermatology vol. 118/7 1992.
8. JANIER M. AM PEROUND J. REVUZ, I. WECHSILER, M. FEULDAIDE, J.
POIRIER J. P. Caron R. Tournaine: Syndrom d'immunodeficiency ar-
quise maladie de Kaposi et toxoplasme cerebrale chez un homme
jeun. — Revue de la literatur A propos d'un caz Annales de DV,
vol. III/1 — 1084.
9. HRUZA Iși FRIEDMAN — KIEN A. LANBANSTEIN L. WERUZ I. ZIES-
HITZ M. RUBINSTEIN P: Dopson for AIDS associated Kaposi's sar-
coma Lancet 1985—842, 642—646.
10. LE BOURGEOIS, F. GEARA, P. PIEDBOIS, E. HADAD, E. LEVY, A TE-
GAIAN, C. SAGNE — Radiothérapie du sarcoma Kaposi épidermique
chez les patients porteurs de SIDA. Analyse de 149 cas traités par
irradiation cutanée étendue at on localisée. Annales de dermatologie
1990, 1, 17—21.
11. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis Pneumonie Among Homosexual Men:
New York Cyty and California iunie 1981.
12. KLUG M. (Berlin) Ultrastructurele Kriterion heim Kaposi sarcom. Dermato-
logische Monatschrift pg. 321—1984.
13. KRAMER R. M. GIA-MIN, FUN HWAND CBC CONANT M.A. GREENSPON
J. S.: Basement membre and conective tissue proteins in early lesion
of Kaposi's sarcoma asociated with AIDS — J. Invest. Dermatol.
1085—84 nr. 6, 510—520.
14. KROWN S. E.: AIDS asociated Kaposi's sorcoma: Pathogenesis, clinical and
cause and treatment AIDS 1989 2, 71—80.
15. MASON B., GAMBY T., MARANINCHI, D. GESTANT, J. A. CHARPIN.
CARCASSONE J. Association d'un sarcome de Kaposi et D'une leu-
cemie a tricholeucocytes „Pres med“ 1984 13 nr. 22, 1384—94.
16. MITSUXASN R. T. — Clinical variants and stagiune of Kaposi's sarcoma —
Semin oncol. 1987, 14, 13—18.
17. PAPAEVANGELAU G., ECONOMIDON J. — Lymphadenopathy asociated vi-
rus in AIDS lymphoadenopathy asociated sindrome and clasic Kaposi
patients in Grece-Lancet 1984, 2 nr. 8403, 642—643.
18. A. M. PEROUND, I. C. GUILLEUME, J. REVUZ — sorcome de Kaposi et
infection oportuniste che un African-Annallas de D. V. — 111—1984.
19. BASOKAT H., HANSERMAN L., BOUERMEISTER JASSO K. — Sporadisches.
endemisches and bei Immundefekt auftratender Kaposi sarcom. Z.
Hautner 1985, 60 nr. 1/2 109—115.

20. RIEBER E., MITTELMEN A., WATMSTER G., MAAYANS GADDIPATI Y., AHMED T., MADDEN K., CHIEO J., ARZLIN Z., — Vincristin and Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome — *Ann. Int. Med.* 1984, 101 nr. 6, 876—877.
21. SAN MASTIN, BLASINA, E. N. NEVERLAFIS J., PEZZI — Sindrom de inmunodeficiencia adquirido con sarcoma de Kaposi — *Rev. Argent. Dermatol.* 1983, 68/3, 201—209.
22. SCHEDEL A., WILLARIS M., GERDELMANN R. — Thymopentin (timunox) in der Therapie eines Patienten mit AIDS und Kaposi sarcoma *Actuel dermatol.* 1985, 11 nr. 6 187—189.
23. Snyder R. S. Schwartz — Tellangiectatis Kaposi's sarcoma occurrece in a Patient with Thymoma and Myostheine Gravis Receiving haugterm-Immunosupresive Therapy 1020 *Archive of Dermatologi* vol. 118 nr. 1985.
24. SPITTLE M. F., A simple and effective tratment for AIDS related Kaposi's sarcoma, *Br. Med. J.* 1987, 295, 248—249.
25. WALTER P. R., PHILIPPE E., MGUENBY MBINA C., CHAMLIAN A. — Kaposi's sarcoma Presence of herpes-type virus particles in a tumor specimen, *Hum. Pathol.* 1984, 15—12, 1145—1146.
26. VOLBERDING P. A., A. BRENS, ZISFLER VRANZAN KALSON K. — Vin-
lhostiro therapy of AIDS — related Kaposi with ICRF 159 Interna-
tional Conference de Aquired Immunodeficiency syndrome IV 1985,
Atlanta.

PROBLEME DE MICOLOGIE

Considerații cu privire la incidența sporită a micozelor cutaneo-mucoase la bolnavii de Sida pe baza datelor din ultimii 10 ani.

I. COJOCARU, București

În 1968, E. Drouhet și col. arătau între factorii favorizanți ai candidozei bucale rolul deficitului imunitar, insistând asupra importanței metodelor imunologice în studierea infecțiilor fungice (18).

La Centrul Dermato-Venerologic București noi am început să ne preocupăm de această problemă și, în 1982, am atras atenția asupra relației dintre deficitele imunitare și infecțiile fungice (10). Trei ani mai târziu I. Cojocaru și col. au studiat la 82 bolnavi cu micoze cutaneo-mucoase dermatofitice sau candidozice rolul deficitului imunitar în producerea și întreținerea lor, subliniind că imunitatea celulară este cea mai mult modificată. Tot atunci s-a notat importanța asocierii tratamentului imunostimulant cu cel antifungic (11).

În ultimii 10 ani s-a dovedit că fungii fac parte dintre microorganismele care pot infecta pe bolnavii de SIDA cu cea mai mare ușurință.

Dintre numeroasele colective care au studiat această problemă putem aminti, în 1983, pe cele conduse de J. Vieira (59), J. Vandepitte (61), L. Zegerius (66). În anul următor au adăugat date noi L. Barton (7), P. Bourré (8) și alții. Alte studii, în 1986 și 1987, au întreprins K. Helmberg (33), E. Winberg (62), M. Kaplan (36).

Dintre studiile cele mai recente, din 1991, cităm pe cele ale lui B. Dupont (19) și D. Armstrong (1). Acești cercetători, ca și alții ce nu au putut fi citați, au constatat frecvența mult mai mare a micozelor la persoanele suferind de SIDA. Ilustrăm afirmația făcută cu două studii. Primul, efectuat de G. Badillet și col. (3) la 142 bolnavi de SIDA, a dus la depistarea de ciuperci patogene la 61% din cei controlați, astfel :

79 <i>Candida albicans</i>	2 <i>Mallassezia furfur</i>
25 dermatofiți	2 <i>Pityrosporum ovale</i>
6 <i>Geotrichum candidum</i>	2 <i>Aspergillus fumigatus</i>
4 alte specii de <i>Candida</i>	1 <i>Alternaria tenuissima</i>
4 <i>Cryptococcus neoformans</i>	1 <i>Histoplasma capsulatum</i>
3 <i>Torulopsis glabrata</i>	

Cel de al doilea studiu, al lui F. Traore și col. (56), se referă la 208 persoane cu serologie HIV pozitivă, la care s-au depistat 175 cazuri de micoze cu fungi oportuniști. Aceștia au fost :

97 <i>Candida albicans</i>	4 <i>Cryptococcus neoformans</i>
33 Dermatofiți diverși	3 <i>Geotrichum candidum</i>
8 <i>Pityrosporum ovale</i>	1 <i>Torulopsis glabrata</i>
4 <i>Trichosporon cutaneum</i>	

Unele cercetări s-au referit la prezența *dermatofitelor* la bolnavii de SIDA. Astfel, G. Badillet și col. constată că dermatofiții izolați de la bolnavii de SIDA au fost : *Trichophyton rubrum* (18 cazuri), *T. interdigitale* (5 cazuri), *Epidermophyton floccosum* (un caz). 21 din cei 25 bolnavi prezentau și o candidoză bucală.

Leziunile dermatofitice aveau diverse localizări cutanate sau unghiale : 15 unghii picioare, 14 interdigito-plantar, 5 inghial, 1 unghii mână, etc. Unii aveau două sau mai multe localizări.

F. Traore și col. (56) au izolat dermatofiți la 33 bolnavi de SIDA. Speciile izolate au fost : *T. rubrum* (18 cazuri), *T. interdigitale* (11 cazuri), *E. floccosum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* și *T. soudanense* (câte un caz).

T. rubrum a provocat îndeosebi leziuni în spațiile interdigitale ale picioarelor, inghial, la unghiile picioarelor ; *T. interdigitale* s-a izolat din leziuni interdigitoplantare și unghiale ; *T. soudanense* din unghii ale mâinilor ; *M. canis* de la un adult de 46 ani, din pielea capului.

33 cazuri de *onicomicoze* la bolnavi de SIDA au fost studiate de A. Deluol și col. (14) în 1988. În 19 cazuri s-au izolat dermatofiți : *T. rubrum* (15 cazuri), *T. mentagr. interdigitale* (4 cazuri). În alte 5 cazuri a fost izolată *Candida*, iar la 4 bolnavi *Scopularriopsis brevicaulis*. Este de semnalat invadarea rapidă a tuturor unghiilor și nu lentă, ca în onicomicozele la persoane obișnuite.

Autorii interpretează prezența onicomicozelor la bolnavii de SIDA ca putând să indice agravarea stării generale a pacienților.

Capitolul *candidozelor* depistate la bolnavii de SIDA a fost abordat de numeroși cercetători.

Candidoza bucală a fost studiată de M. Joy (34), R. Klein și col. (37), A. Plettenberg și col. (45), J. Reynes și col. (48), A. Tavitian și col. (54), B. Tschachme și col. (55) și alții. Toate lucrările subliniază frecvența mare a candidozelor bucale la cei HIV pozitivi.

Alte lucrări s-au referit la *Candidoze esofagiene* : A. Cirelli și col. (13), B. Clotet și col. (12), C. Pedersen și col. (44), J. Reynes și col. (48), M. Ruhnke și col. (49).

Două cazuri de *candidoze oculare* au fost depistate în 1991 de M. Meyonas și col. (42).

B. Dupont, în 1988, prezintă diferite cazuri de candidoze și alte micoze sistemice (15). La persoanele atinse de SIDA a găsit 80% candidoze, restul fiind alți fungi. Aceste infecții fungice sunt considerate ca fiind de un rău prognostic.

Infecții cu *Malassezia furfur* la bolnavi de SIDA au fost semnalate de A. Basset (5) și A. Gari-Toussaint (68).

Prezența infecției *aspergilare* la bolnavi de SIDA a fost notată în 1990 de H. Seeliger și col. (53). Majoritatea localizărilor au fost pulmonare.

Un caz de *penicillioză* diseminată, la un bolnav de SIDA, a fost prezentat în 1988 de E. Drohet și col. (69). Cazuri asemănătoare au mai fost depistate de : T. Ancelle și col. (2), T. Peto și col. (46), precum și de M. Pielh și col. (47).

Prezența *criptococozei* la persoane cu SIDA a fost demonstrată de numeroase cercetări, între care amintim :

- bolnavi cu leziuni cutanate : L. Barton și col. (7).
- cu leziuni diseminate : P. Bourré și col. (8), P. Roux și col. (51).
- cu leziuni pulmonare : M. Viviani (60).
- cu leziuni cardiace : A. Zuger și col. (67).
- cu leziuni renale : Y. Le Fichou și col. (39).
- cu leziuni cerebrale : W. Byrne și col. (9).

Criptococoză, ca boală oportunistă, găsește un teren deosebit de favorabil la bolnavii atinși de SIDA.

Și *Histoplasmoza* s-a dovedit a fi frecvent diagnosticată la cei HIV pozitivi, având diverse localizări :

- cutanate : D. Hernandez și col. (32).
- chorioretinită : A. Macher și col. (43).
- diseminate : A. Deluol și col. (21), P. Dietrich și col. (24), P. Gustafson și col. (29), C. Huang și col. (31), M. Taylor și col. (58).
- septicemie : B. Dupont și col. (25).

În 1991. A. Dia și col. (26) au semnalat un caz de *nocardioză* cerebrală la o persoană HIV pozitivă.

Cu privire la posibilitățile de *tratament* a micozelor depistate la purtătorii HIV este de menționat faptul că acestea sunt destul de dificil de vindecat și că au adesea tendința la recidivă.

Dintre cercetările pe teme terapeutice și infecțiile fungice la bolnavii de SIDA să menționăm câteva :

— la bolnavi de histoplasmoză diseminată atinși de SIDA L. Wheat și col. au utilizat Ketoconazolul per os (64).

— În diferite micoze sistemice la persoanele HIV pozitive B. Dupont și col. în 1988 consideră că tratamentul de bază poate fi Amphotericina B pe cale intravenoasă, urmată de un tratament de întreținere cu Fluconazol sau cu Intraconazol (15). În 1990 A. Cirelli și col. (13) G. Just și col. (38), ca și J. Reynes și col. (48) folosesc în astfel de cazuri Fluconazolul per os.

Dat fiind faptul că SIDA este în creștere în toată lumea, importanța studierii infecțiilor fungice la această categorie de bolnavi lipsiți de apărare imunitară este din ce în ce mai mare și la noi.

BIBLIOGRAFIE

1. D. ARMSTRONG — Other mycoses in AIDS. Comunicare congres ISHAM Montreal, 1991.
2. I. ANCELLE, J. DUPOUY-CAMET, F. PUJAL — Un cas de pénicilliose pulmonaire chez un patient atteint de SIDA. Bull. Soc. Mycol. Med. 1988, XVI/1 (73—76).
3. G. BADILLET, F. TRAORE — Dermatophytes et sérologie HIV positive. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1987, XVI/1 (95—98).
4. D. BRONIMANN, R. ADAM, J. GALGANI — Coccidioidomycosis in the AIDS. Ann. Int. Med. 1987, 106 (372—379).
5. A. BASSET — Clinique et thérapeutique des affections à levures lipophiles. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1988, XVII/2 (277—282).
6. J. BYGBYER — AIDS and Cryptococcosis. Lancet 1983, 8330 (925—926).
7. L. BARTON, B. WEINTRAUB — Disseminated cryptococcosis presenting as herpetiform lesions in homosexual man with AIDS. J. Am. Acad. Dermatol. 1984, 10 (387—390).
8. P. BOURRÉE, PH. THULICZ, P. LE BRAS, E. DROUHET — Cryptococcosis diffuse chez un Zairois atteint de SIDA. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1984, XIII/1 (195—199).
9. W. BYRNE, C. WAJSZERUK — Cryptococcal meningitis in the AIDS. Ann. Intern. Med. 1988, 109 (384—385).
10. I. COJOCARU — Deficite imunitare și infecții fungice cutaneo-mucoase. Dermato-Venerologia 1982, 2 (135—138).
11. I. COJOCARU, M. LEON, M. DIACONESCU, M. ALECU, A. OANA, L. DULGHERU — Rolul deficitului imunitar ca factor favorizant al unor infecții fungice cutaneo-mucoase. Dermato-Venerologia 1985, 3 (189—194).
12. B. CLOTET, M. GRIFOL, O. PARRA — Asymptomatic oesophageal candidiasis in the AIDS related complex. Ann. Int. Med. 1986, 103 (145).
13. A. CIRELLI, F. ROSSI, M. CIARDI — Treatment of oropharyngeal and oesophageal Candidiasis with Fluconazol in HIV infected patients. Cur. Ten. Res. 1990, 47 (81—87).
14. A. DELUOL, D. DOMPMARTIN, E. GROSHANS, A. BASSET — Onychomycosis et SIDA. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1988, XVI/1 (127—130).
15. B. DUPONT — Candidoses et mycoses systémiques au cours du SIDA. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1988, XVII/1 (51—62).
16. B. DUPONT, E. DROUHET — Fluconazole in the management of oropharyngeal candidiasis in a predominantly HIV antibody group of patients. J. Med. Vet. Mycol. 1988, 26 (67—71).
17. E. DROUHET, B. DUPONT — Mycotic infections complicating heroin addicts AIDS and other immunocompromised host conditions. Ann. Inst. Super Sanita 1987, 23.
18. E. DROUHET, G. SEGRETAN, F. MARIAT — Diagnostic de laboratoire des mycoses, Amélioration récents des méthodes de diagnostic immunologique. Rev. Prat (Paris) 1968, XVIII/9 (2863—2898).
19. B. DUPONT, J. GRAYBILL — Fungal infections in AIDS patients. Comunicare congres ISHAM Montreal 1991.
20. B. DUPONT — La cryptococcosis en France en 1985. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1986, XV/1 (45—50).
21. A. DELUOL, C. MARCHE, C. BIZET, C. KATHAMA — Histoplasmosis disseminé au cours du SIDA. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1987, XVI/1 (363—366).
22. E. DROUHET — Les histoplasmoses, mycoses d'importation. Role du SIDA. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1987, XVI/1 (29—40).
23. G. DEPRE, J. COREMANS-PELSNER — Histoplasmosis africaine disseminée associée à un SIDA. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1987, XVI/1 (75—80).
24. P. DIETRICH, P. PUGIN, G. REGAMEY — Disseminated histoplasmosis and AIDS in Switzerland. Lancet 1986, (7—52).

25. B. DUPONT, P. RAVISSE, E. DROUHET — Histoplasmosse septicémique au cours du SIDA. *Med. Mal. Inf.* 1984, 14 (621).
26. DIA, T. KALO, E. CASALINO — Nocardiose cérébrale révélatrice de séropositivité VIH. *Comunicare sesiune şt. a Soc. Fr. de micologie*, Paris, 1991.
27. R. ENG, E. BISHBURG — Cryptococcal infections in patients with AIDS. *Ann. J. Med.* 1986, 81 (19—23).
28. A. GAL, S. EVANS, P. MEYER — The clinical laboratory evaluation of cryptococcal infection in the AIDS. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1987, 7 (249—254).
29. P. GUSTAFSON, A. HENSON — Ketoconazole therapy for AIDS patients with disseminated histoplasmosis. *Arch. Int. Med.* 1985, 145 (2272).
30. I. HILMARSDOTTER, A. DATRY, J. MEYNARD — Infection disséminée à *Penicillium marneffei* observée chez deux patients infectés par le HIV. *Comunicare Soc. Fr. Micol. Med. Paris*, 1991.
31. C. HUANG, T. Mc GARRY — Disseminated histoplasmosis in the AIDS. Report of 5 cases. *Arch. Intern. Med.* 1987, 147 (1181—1184).
32. D. HERNANDEZ, J. MORGENSTERN, E. WEISS — Cutaneous lesions of disseminated histoplasmosis in a Haitian man with AIDS. *Int. J. Dermatol.* 1986, 25 (117—118).
33. K. HOLMBERG, R. MEYER — Fungal infections in patients with AIDS. *Scand. J. — Infect. Dis.* 1986, 18 (179—192).
34. M. JOY — Oral Candidiasis and AIDS. *New England Journal of Medicine* 1984, 331 (1378—1379).
35. G. JUST, M. SCHNELLBACH, C. BOTTINGER — Fluconazol zur Behandlung von HIV positiven Patienten mit oropharyngealer Candidose. *Comunicare congresul german de micologie Hamburg 1989*, vol (5).
36. M. KAPLAN, V. SADICK, M. MELTZER — Dermatologic findings and manifestations in AIDS. *J.A.M.A.* 1987, XV1/3 (485—506).
37. R. KLEIN, C. HARRIS, C. SMALL — Oral Candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the AIDS. *New England Medical Journal* 1984, 311 (354—358).
38. J. KOVACS, A. KOVACS, M. POLIS — Cryptococcosis in the AIDS. *Ann Intern. Med.* 1985, 103 (553—558).
39. J. LE FICHO, P. MARTY, V. MONDAIN, A. PESCE — *Cryptococcus neoformans* dans les urines et cryptococcose disséminée. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.* 1986, XV/2 (311—314).
40. CH. LA ROSA, A. DELUOL, P. GIRARD — Cryptococcose et SIDA. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.* 1989, XVIII/1 (87—92).
41. E. MARVIN, M. CHERNOSKY, F. FINDLEY, T. HOUSTON — Yellow nail syndrome with AIDS. *J. Amer. Acad. Derm.* 1985, 13/5 (733—736).
42. M. MEYONAS, M. BANDRIMONT, B. GIRARD — Candidoses oculaires — à propos de deux cas : chez un sujet HIV et chez un toxicomane. *Comunicare Soc. Fr. Micol. Med. Paris* 1991.
43. A. MACHER, M. RODRIGUEZ, N. KAPLAN — Disseminated bilateral chorioretinitis due to *Histoplasma capsulatum* in a patient with the AIDS. *Ophthalmology* 1985, 92 (1159—1164).
44. C. PEDERSEN, J. GERSTOF, B. LINDHARDT — Candida esophagitis associated with acute human immunodeficiency virus infection. *Journal Inf. Dis.* 1987, 156 (529—530).
45. A. PLETTENBERG, E. REISINGER — Orale Candidose bei HIV infizierten Patienten. *Comunicare congres soc. germ. micologie, Hamburg 1989*, vol. (1)).
46. T. PETO, R. BULL, P. MILLARD — Systemic mycosis due to *Penicillium marneffei* in a patient with AIDS. *J. Inf.* 1988, 16 (285—290).
47. M. PIELH, R. KAPLAN, M. HABER — Disseminated penicilliosis in a patient with AIDS. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988, 112 (1262—1264).

48. J. REYNES, J. AZAY, M. MONTES — Fluconazole in maintenance therapy of oral candidiasis in HIV infected adults. *Comunicare congres SIDA — San Francisco 1990*, vol (384).
49. M. RUHNKE, S. DEMPE, M. ALEXANDER — Die Therapie der Candida — Infektion in Mundhöhle und oesophagus mit Fluconazol bei Patienten mit HIV Infektion. *Comunicare congres soc. germ. micol. Hamburg. 1989*, vol. (38).
50. P. ROUX, D. BASSET, T. DELACOUR — Intérêt de la recherche systématique d'antigène sérique cryptococcique au cours du SIDA. *Bull. Soc. fr. Mycol. Med. 1986*, XV/2 (361—364).
51. P. ROUX, J. TOUBOUL — Disseminated cryptococcosis diagnosed in AIDS patients for soluble serum antigens. *Lancet 1986* (1154).
52. A. SANCHEZ-SONSA, E. MESA, M. SANCHEZ-MORENO — Serological monitoring of deep mycosis in AID patients in a general hospital. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1990*, XIX/2 (209—212).
53. H. SEELIGER, K. TINTELUST — Werum finden sich Aspergillus — Mykosen so selten bei AIDS? *Comunicare Congres micologie Rostock 1990*, vol. (9—14).
54. A. TAVITIAN, J. RAUFMAN, L. ROSENTHAL — Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the AIDS. *Gastroenterology 1986*, 90 (443—445).
55. B. SCHECHNE, U. BRUMKHORST, I. SCHEDEL, H. DEICHER — Fluconazol in der Therapie der Candidose des Mund-Rachen-Raumes bei Pa-
56. F. TRAORE, R. RABBANI, G. BADILLET — Les mycoses opportunistes à l'Hopital Saint Louis au cours des trois premieres trimestres de l'année 1987. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1988*, XVII/1 (143—146).
57. J. TESTA, M. VOHITO, A. GEORGES — Cryptococcose et SIDA à Bangui. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1988*, XVII/1 (117—120).
58. M. TAYLOR, L. BADDOUR, J. ALEXANDER — Disseminated histoplasmosis associated with AIDS. *Am. J. Med. 1984*, 77 (579—580).
59. J. VIEIRA, E. FRANK — AIDS in the Haitian. Opportunistic infections in previously healthy haitian immigrants. *New England Journal of Medicine 1983*, 308 (125—129).
60. M. VIVANI, A. TORTORANO — Surveillance de la Cryptococcose chez les sujets à risque ou atteints de SIDA. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1986*, XV/1 (105—108).
61. J. VANDEPITTE, R. VERWILGHEN, P. ZACHEE — AIDS and Cryptococcosis *Lancet 1983*, 1 (925—926).
62. E. WIMBEY, J. GOLD, B. POLSKY — Bacteriemia and fungemia in patients
63. L. WHEAT, C. SMALL — Disseminated histoplasmosis in AIDS. *Arch. Intern. with AIDS. Ann. Int. Med. 1986*, 104 (511—514).
64. L. WHEAT — Ketoconazole therapy for AIDS patients with disseminated histoplasmosis. *Ann. Int. Med. 1985*, 145 (2—72).
65. L. WHEAT, T. SLAMA, J. NORTON — Risk faktors for disseminated or fatal histoplasmosis. *Ann. Int. Med. 1982*, 96, (159—163).
66. L. ZEGERIUS, J. SPEELMAN — Cryptococcal meningitis, genital herpes and oral candidosis in a homosexual man with AIDS. *Med. Tjdsch. vor Geneesk. 1983*, 127 (817—820).
67. A. ZUGAR, E. LONIE, R. MOLZMAN — Cryptococcal disease in patients with AIDS. *Ann. Int. Med. 1986*, 104 (234—240).
68. E. GARI-THOUSSAINT, G. BADILLET — Contamination d'un lavage broncho-alvéolaire par *Malassezia furfur* au cours du prélèvement. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1988*, XVII/1 (131—136).
69. E. DROUHET, P. RAVISSE, B. DUPONT — Etude sur *Penicillium marneffei* isolé d'une pénicilliose disséminée chez un SIDA. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 1988*, XVII/1 (77—82).

Explorări micologice în unele afecțiuni ale cavității bucale

LUCREȚIA DULGHERU, M. FLOREA, MONICA BLAJ, M. ALECU,
GABRIELA COMAN, MARGA DIACONESCU

Centrul Dermato-Venerologic — București

— REZUMAT —

Sînt prezentate date privind cîteva aspecte clinice, patogenice și epidemiologice ale infecției cu *Candida* de la nivelul cavității bucale.

Observațiile s-au făcut pe un lot de 500 de persoane. S-a analizat separat grupul pacienților simptomatici și grupul pacienților asimptomatici. Au fost investigați din punct de vedere imunologic 58 subiecți din ambele grupe.

Din datele analizate a rezultat necesitatea efectuării sistematice a examenului micologic din cavitatea bucală în îmbolnăviri ca: stomatita, diabetul zaharat, pemfigus, sindrom alergic.

De asemenea a rezultat clar că deficitul imun, mai ales celular, este un factor de risc în etiopatogenia candidozelor.

În ultimii ani s-a observat o creștere continuă a infecțiilor determinate de levuri din genul *Candida*, cu preponderența localizărilor pe mucoasa bucală. Astfel, din 6.402 candidoze cutaneo-mucoase depistate de Centrul Dermato-Venerologic, într-o perioadă de 10 ani, candidoza bucală a reprezentat 44% (1). Acest fapt ne-a determinat să cercetăm cîteva aspecte clinice, patogenice și epidemiologice ale infecției cu *Candida* de la nivelul cavității bucale.

Metoda și materialul de lucru

S-a lucrat pe un lot de 500 persoane care s-au prezentat la laboratorul de micologie pentru investigații micologice ale cavității bucale și un lot de 30 martori-persoane prezumtiv sănătoase. S-au efectuat însămînțări din cavitatea bucală pe mediul Sabouraud solid, eprubetele au fost incubate la 25—27° C iar citirea rezultatelor s-a făcut după 72 h.

Rezultatele s-au notat astfel :

- rare colonii de *Candida* — eprubetele cu 2—4 colonii

- relativ numeroase colonii de Candida — eprubetele cu 5—10 colonii
- numeroase colonii de Candida — eprubetele cu peste 10 colonii
- negativ — eprubetele la care mediul a rămas steril mai mult de 72 ore.

Pacienții au fost împărțiți în două grupe :

- pacienții simptomatici, cu diferite suferințe la nivelul cavității bucale
- pacienții asimptomatici, fără acuze la nivelul cavității bucale.

Rezultate și discuții

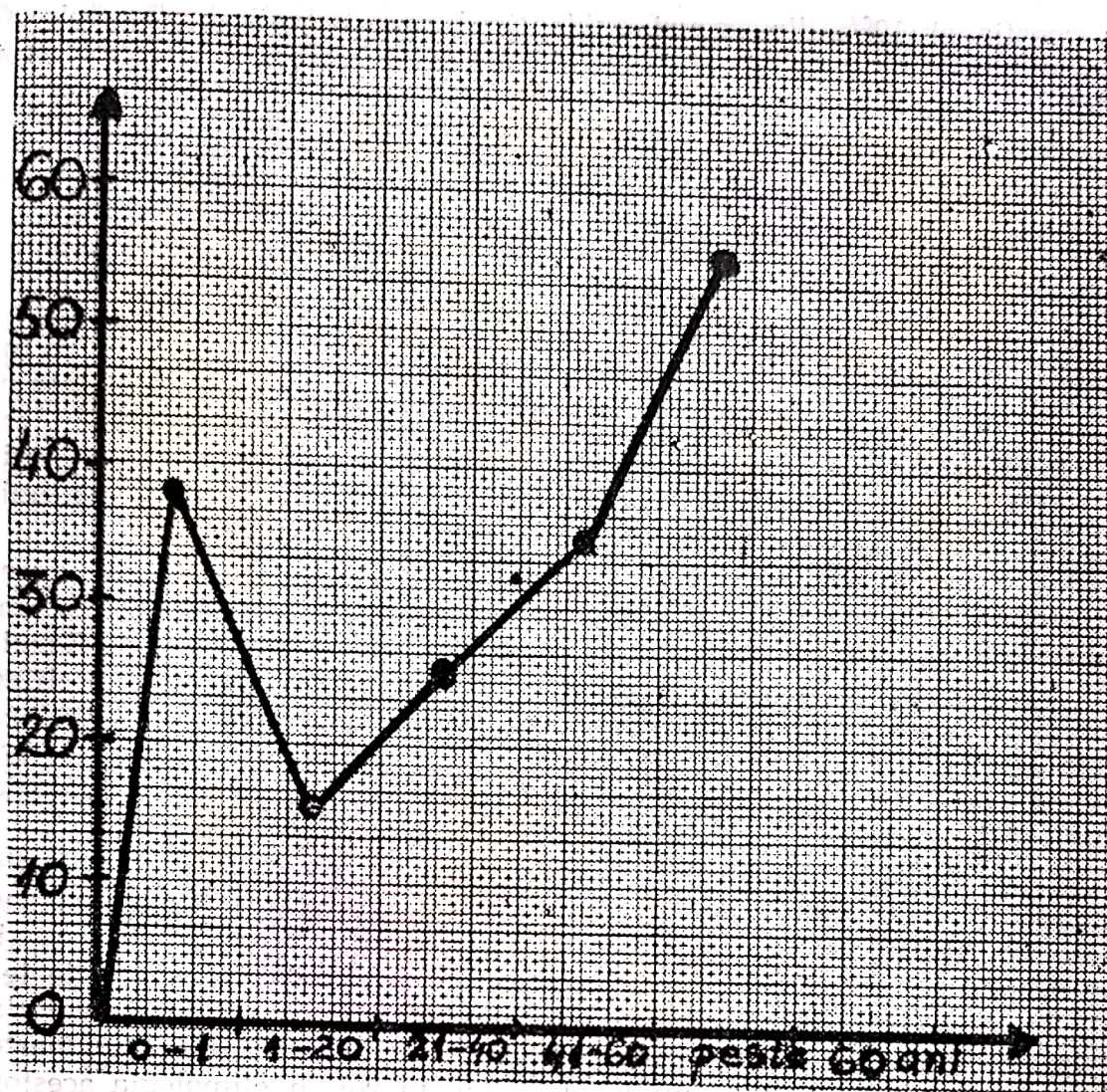
Rezultatele examenelor micologice sînt prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Boala	Nr. cazuri	Rezultate pozitive		Rez. neg.
		Rare colonii de candida	Relativ numeroase colonii de Candida	
Stomatită acută și sub- acută fără etiologie pre- cizată	140	16	124	0
Glosodinia	66	12	0	54
Aftoza	12	6	2	4
Limba geografică și limba neagră	10	5	2	3
Cheilita	8	3	—	5
Lichen plan	5	2	—	3
Herpes	5	2	—	3
Pemfigus	3	—	3	—
TOTAL cazuri	249			

1) *Stomatita acută și subacută* de etiologie neprecizată se datorează unor cauze variate, locale sau generale. În peste 75% din cazurile din această categorie studiate de noi s-au depistat infecții ale cavității bucale cu Candida. Incidența infecției candidozice a cavității bucale este legată de vîrstă, așa cum rezultă din graficul următor.

Din acest punct de vedere sînt de menționat două vîrfuri : unul la grupa de vîrstă 0—1 an și altul la grupa de peste 60 ani. Vîrsta influențează tabloul clinic și evoluția stomatitei. Astfel la sugari stoma-



tita candidozică se poate însoți la copii debilitați de fenomene digestive și cu extinderea leziunilor pe piele. La vîrstnici se constată o asociere a infecției cu simptome subiective importante la nivelul cavității bucale, angulus infecțios. Un procent de 15% din bolnavii adulți cu stomatită candidozică prezintă o rezistență la tratamentele obișnuite cu nistatin și nizoral. Aceste cazuri au fost persoane supuse unor tratamente concomitente (antibiotice, corticoizi, metronidazol, sulfamide (3)), purtători de proteză dentară sau persoane cu boli cronice (diabet zaharat).

2. *Glosodinia* este o afecțiune relativ frecventă mai ales la femei și vîrstnici, o boală de frontieră făcînd obiectul mai multor specialități medicale, precum O.R.L., stomatologie, dermatologie, neurologie (5). Bolnavii acuză durere, arsură, înțepătură difuză sau limitată pe o anumită zonă a limbii.

În cazuistica noastră glosodinia a reprezentat 25% din grupul pacienților simptomatici. Rezultatul însămînțărilor este negativ la 90%

din aceștia și 10% din cazuri evidențiind rare colonii de *Candida*. O reprezentare a glosodiniei pe grupe de vîrstă la cazuistica noastră arată astfel :

- Copii 0—18 ani — nici un caz
- Adulți tineri 19—30 ani — 2,5% cazuri
- „ — 31—50 ani — 27% cazuri
- „ — 51—65 ani — 32% cazuri
- „ — peste 65 ani — 39% cazuri

În repartizarea pe grupe de vîrstă și sex, rezultatele noastre se încadrează în datele furnizate de alți autori. Mai mult de 60% din totalul acestora fiind persoane aparținînd sexului feminin și vîrstnici. În cazul glosodiniei considerăm că solicitarea examenului micologic al cavității bucale este îndreptățit, evitîndu-se astfel un tratament antimicotic inutil care nu ar diminua simptomatologia.

3. *Aftoza* este o afecțiune caracterizată prin mici ulceratii dure-roase situate pe mucoasa bucală, adesea recidivante. Peste 80% din cazurile noastre au fost situate în grupa de vîrstă 20—55 ani. Rezultatul însămînțărilor la bolnavii studiați de noi au dat rezultate pozitive la 16% din cazuri. Cu toată incidența relativ semnificativă, faptul că nici tratamentul anticandidozic nu modifică evoluția bolii ne determină să nu considerăm candidoza bucală ca făcînd parte din etiologia aftozei.

4. *Limba neagră și limba geografică* — am întîlnit-o cu predilecție la adulți (25—55 ani) uneori asimptomatică, alteori însoțită de semne subiective. Rezultatul însămînțărilor a fost pozitiv la 70% din cazuri. S-au identificat pe lingă levuri din genul *Candida* și alte specii de levuri. Tratamentul antimicotic nu a influențat aspectul clinic și evoluția acestor cazuri, ceea ce ne îndreptățește ca în ciuda incidenței foarte ridicate a acestor agenți să nu le atribuim un rol în etiologia acestor îmbolnăviri.

Alte îmbolnăviri

După cum rezultă din tabel au mai fost studiate și alte afecțiuni cu localizări cutanate și la nivelul cavității bucale. Astfel în cinci cazuri de lichen plan, două sînt cu însămînțări pozitive dar cu un număr redus de colonii de *Candida* ceea ce ne îndreptățește să le considerăm ca întîmplătoare. Aceiași apreciere se poate face și în cazul herpesului localizat pe buze.

La pemfigusul vulgar cu leziuni bucale și corticoterapie prelungită, toate cazurile au fost pozitive atît în cavitatea bucală cît și vaginal. Toate cele trei cazuri studiate au fost femei. Evoluția cronică a acestor cazuri, cu tratamente antibiotice și corticosteroidice prelungite explică incidența crescută a candidozei bucale. La acestea se poate adăuga și terenul imunologic depreciat al acestor bolnavi.

La 22 de subiecți din grupul pacienților simptomatici s-au făcut investigații imunologice privind subpopulațiile de limfocite (T+B), com-

plexe imune circulante, complement, fibronectină serică și fibronectină plasmatică. Din analiza datelor a rezultat :

- deficit pe linia limfocitelor T la 12 cazuri cu scăderea sub 50% din valoarea normală
- deficit pe linia limfocitelor B la 9 cazuri
- deficit total (T+B) la 8 cazuri
- modificarea unuia sau mai multor parametri (C_3 , C_{1q} , fibronectina serică sau fibronectina plasmatică) la 10 cazuri din care 8 au în totalitate valori scăzute ale probelor imunologice. Deficitul imunologic constatat la aceștia explică în parte incidența crescută și persistența candidozelor bucale. Semnificativ este și faptul că din cele 22 persoane investigate imunologic, au prezentat ca afecțiune de bază diabet zaharat — 8, herpes — 5, pemfigus — 3, stomatită — 2, aftoză — 4.

TABELUL 2 — PACIENȚI ASIMPTOMATICI

Motivul investigațiilor micologice ale cavit. bucale	Nr. caz.	Rezultate pozitive		Rezultate negative
		Rare colonii de Candida	Relativ numeroase și numeroase colonii de Candida	
1. Sindrom alergic	107	8	22	77
2. Dermită periorală	33	3	5	25
3. Acnee	21	4	3	14
4. Prurit generalizat	76	5	25	46
5. Alte îmbolnăviri	14	3	3	9
Total	251	22	58	171
Martori indemni	30	5	2	22

La grupul pacienților asimptomatici format din 251 persoane, este de semnalat un procent de peste 20% cu candidoză bucală. Acest procent a fost reprezentat de 58 persoane din care la 26 s-au efectuat investigații imunologice privind limfocitele T, limfocitele B, complexe imune circulante și s-au semnalat următoarele :

— deficit pe linia limfocitelor T, cu scăderea sub 50% din valoarea normală la 15 cazuri (din 26).

— deficit total (T+B) la 10 cazuri (din 26)

— modificarea unuia sau mai multor parametri (C_3 , C_{1q} , fibronectina serică sau fibronectina plasmatică) la 16 cazuri. Dintre acestea un număr de 10 cazuri prezintă valori scăzute global ale probelor imunologice, la acești pacienți candidoza bucală fiind deci o infecție oportunistă pe un fond imunologic general alterat (6, 7).

Din lotul martorilor la peste 70%, rezultatul însămînțărilor este negativ, la 16 % rezultatul arată rare colonii de Candida și la 7 % cazuri rezultatul este pozitiv.

Concluzii

1. Din datele analizate rezultă necesitatea efectuării sistematice și corecte a examenului micologic din cavitatea bucală în următoarele imbolnăviri: stomatită, diabetul zaharat, pemfigus, sindrom alergic.

2. Procentul de peste 20 % al pacienților asimptomatici la care rezultatul însămînțărilor este pozitiv îndreptățește cercetarea mai riguroasă a acestor cazuri privind condițiile generale favorizante ale infecției candidozice.

3. Deficitul imun, mai ales celular, este un factor de risc în etiopatogenia candidozelor.

4. Fără a constitui o regulă, constatarea unui deficit imunologic în deosebi celular, impune în unele cazuri atît un control cît și profilaxie împotriva infecției candidozice.

BIBLIOGRAFIE

1. C. BOGDAN, I. COJOCARU, MARIA LEON — „Sur la Candiose bucale chez les vieillards” — Bulletin de la Société française de mycologie médicale 1982 XI, 2 (159—162).
2. PAPPU — KATIKANENI AND E. BANISTER — „Gastrointestinal colonization with species and Candida septicemia in very low Birth weight infante” Mycoses nr. 1/1990 (20—30).
3. I. ALTERAȘ, I. COJOCARU — „Manifestări candidozice bucale apărute după folosirea altor medicamente decît antibiotice și corticoterapice”. Dermato-venerologie 1972, 1 (35—39).
4. MONIQUE VANDENBUCHÉ, DANIELLE SURINNE — „Jeast oral carriage in denture wearers” (Mycosen 1984, 27/9 (431—435).
5. I. ALTERAȘ, I. COJOCARU — „Unele aspecte etiopatogenice ale glosodiniei” — Dermato-venerologia, 1969, 2 (137—142).
6. R. KLEIN, C. HARRIS, C. SMALL, B. MOLL, M. LESSER, G. ERIEDLAND — „Oral candidosis in high risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome” — N.E.J. Med. 1984, 311 (354—358).
7. S. BRADLEY, P. TSUTSUI — „Invasive Candida albicans infection of the immunocompromised patients” Journal of oral Medicine 1986, 41/1 (9—13).

PROBLEME DE VENEROLOGIE

Nivelul complexelor imune circulante în infecția sifilitică

FLORICA BRĂILESCU, M. POPESCU

(Centrul Dermato Venerologic, București)

— REZUMAT —

Pătrunderea în organismul uman a *Treponemei pallidum* duce la stimularea imunității humorale și deci la formarea anticorpilor, care împreună cu antigenele formează complexe imune circulante (CIC).

Am determinat nivelul CIC la 47 de persoane dintre care 35 bolnavi de sifilis în diferite stadii ale bolii și 12 persoane sănătoase pentru control. Toate cele 35 determinări s-au făcut înainte de începerea tratamentului penicilinic. Metoda folosită a fost metoda precipitări cu polietilenglicol (PEG).

Creșterea nivelului CIC apare în sifilisul primar seropozitiv atingând nivelul maxim în sifilisul secundar; la o parte din bolnavi, am efectuat determinări ale CIC în timpul tratamentului cu penicilină și după terminarea lui, observând o scădere evidentă a valorii acestora după tratament.

Complexele imune circulante (CIC) sau fixe (CIF) s-au depistat în numeroase afecțiuni (5). Prezența CIC este frecvent întâlnită și în infecții bacteriene, virale sau cu protozoare. În aceste afecțiuni prezența lor poate fi însoțită uneori și de fenomene generale: febră, artralgii, reacții urticariene sau edem asemănător cu cele din boala serului, nevrite. În alte cazuri prezența lor poate fi depistată numai prin metode de laborator. Deși existența lor nu constituie un argument diagnostic sau de patogenie sigur, ele pot aduce date în evoluția și fiziopatologia afecțiunilor în care sînt prezente.

Infecția treponemică la om este urmată de o mobilizare complexă a mijloacelor de apărare imunologică a organismului. Diferitele perioade evolutive ale sifilisului sînt foarte semnificative din acest punct de vedere. Perioada secundară și terțiară a bolii abundă de fenomene imunologice.

Unele semne clinice, ale infecției sifilitice recente, ca de exemplu diseminarea leziunilor în sifilisul secundar, sugerează prezența complexelor imune în circulație. Pentru prima dată, ele au fost semnalate în nefropatia sifilitică (4, 13).

Sölling I. et al. (12) în 1978 folosind metode de imuno-diagnostic (125-IC1q binding) a putut demonstra existența CIC la bolnavi de sifilis secundar și terțiar. Prezența CIC a fost demonstrată și în sifilisul experimental (2, 3).

Scopul prezentei lucrări a fost de a cerceta prezența CIC în forme de sifilis recent și modificările acestora în raport cu evoluția bolii și după tratament.

Material și metodă :

În lucrarea de față, am determinat nivelul CIC la 47 persoane dintre care 35 bolnavi de sifilis în diferite stadii ale bolii și 12 persoane sănătoase. Dintre cei 35 bolnavi de sifilis 4 bolnavi au fost cu sifilis primar sero-negativ, 15 bolnavi cu sifilis primar sero-pozitiv și 16 bolnav cu sifilis secundar (tabel 1).

Tabel 1

Diagnostic	Nr. pacienți
Sifilis I seropozitiv	— 4
Sifilis I seronegativ	— 15
Sifilis II	— 16
Control	— 12
Total	— 47

Metoda pentru determinarea CIC este metoda precipitării cu polietilenglicol (PEG) citirea făcându-se în spectrofotometru cu D.O. 450 nm, valori normale situându-se între 0—70 nm (1, 10, 14, 6).

În paralel la cele 47 seruri, s-au făcut și reacțiile serologice pentru sifilis (RFC cu antigen cardiolipinic și terponemic și VDRL). Cazurile de sifilis primar seronegativ au fost stabilite după datele clinice și examenul ultramicroscopice. La cele 12 persoane pentru control, reacțiile serologice au fost negative.

Bolnavilor de sifilis li s-au efectuat CIC înainte de începerea tratamentului penicilinic. O bună parte dintre ei au putut fi controlați în cursul tratamentului și la o scurtă perioadă după terminarea lui, în funcție de stadiul bolii.

O singură persoană din lotul de control a avut CIC crescut (105 nm) probabil datorită altei maladii neidentificate de noi.

Cei 4 pacienți cu sifilis primar sero-negativ, au fost 3 bărbați și 1 femeie, între 29—43 ani, media de vîrstă 34 ani (tabel 2).

TABEL 2 :

Sifilis I seronegativ (nr. cazuri)	Sex	Vîrstă	Medie de vîrstă
4	3M	29—43	34
	1F		

Nivelul CIC la pacienții cu sifilis primar seronegativ, înainte de de tratament a fost în medie 66 nm, 3 dintre ei au avut valori în limite normale, unul singur a avut 107 nm, acesta fiind în pragul pozitivizării (la un control serologic efectuat la un interval de timp scurt a prezentat așa numitul crochet de pozitivare). Aceștia i s-au determinat CIC la două săptămîni după terminarea tratamentului și se observă scăderea lor (82 nm).

TABEL 3 :

Înainte de tratament			După tratament	
Nr. crt.	Valori CIC (nm)	Val. medii (CIC — nm)	Nr. crt.	Valori CIC (nm)
1	68	66	1	—
2	48		3	—
3	41		2	—
4	107		4	82

În sifilisul primar seropozitiv, din cei 15 pacienți au fost 13 bărbați și 2 femei între 17—43 ani, media de vîrstă fiind 30 de ani (tabel 4).

TABEL 4 :

Sifilis sero-pozitiv (nr. cazuri)	Sex	Vîrstă	Medie vîrstă
15	13M	17—43	30
	2F		

Un număr de 12 pacienți cu sifilis primar seropozitiv înainte de tratament au avut CIC peste limita normală, între 71—123 nm în medie 86 nm și 3 pacienți în limite normale (tabel 5).

A doua serie de determinări de CIC s-a făcut la două săptămâni de la începerea tratamentului. La 11 dintre cei 12 cu valori crescute, s-a observat o scădere a valorilor între 70—118 nm în medie 79 nm (tabel 5). După terminarea tratamentului am mai putut efectua CIC la 9 dintre cei 12 și am obținut valori între 54—87 nm în medie 64 nm (tabel 5).

TABEL 5 :

Înainte de tratament				În timpul seriei I			După tratament		
Nr. det.	Rezultate (nm)	Val. CIC (nm)	Val. med. CIC (nm)	Nr. det.	Val. CIC (nm)	Val. med. CIC (nm)	Nr. det.	Val. CIC (nm)	Val. med. CIC (nm)
15	12 > 70	71—123	86	11	70—118	79	9	54—87	64
		68		1	54		1	47	
	3 < 70	62		1	47		1	44	
		40		—	—		—	—	

Cu sifilis secundar am cercetat 16 bolnavi dintre care 6 bărbați și 10 femei, între 15—59 ani, media de vîrstă fiind 29 ani.

TABEL 6 :

Sifilis secundar	Sex	Vîrstă	Medie vîrstă
16	6M 10F	15—59	29

În sifilisul secundar din cei 16 pacienți 15 au prezentat valori crescute la CIC între 91—268 nm, în medie 145 nm, înainte de tratament (tabel 7). Am avut o singură excepție (47 nm).

TABEL 7 :

Înainte de tratament			
Sifilis II (nr. cazuri)	Rezultate	Val. CIC (nm)	Val. medii (CIC)
16	15 > 70	91—268	145
	1 < 70	47	—

La sfârșitul seriei întâi, 11 din cei 15 pacienți cu valori crescute, au prezentat valori între 75—183 nm, în medie 102, deci mai scăzute decât cele prezentate înainte de începerea tratamentului (tabel 8).

TABEL 8 :

După prima serie		
Sifilis II (nr. cazuri)	Valori CIC (nm)	Valori medii CIC (nm)
11	75—183	102

Înainte de începerea celei de a doua serii de tratament am mai putut efectua CIC la 10 dintre cei 16 pacienți cu sifilis secundar. Valorile sînt și mai scăzute, situate între 70—95 nm, în medie 72 nm (tabel 9).

TABEL 9 :

Înainte a seriei a doua		
Sifilis II (nr. cazuri)	Valori CIC (nm)	Valori medii CIC (nm)
10	70—95	72

Reacțiile serologice cantitative pentru sifilis, efectuate înainte de de începerea tratamentului, au fost corespunzătoare stadiului bolii. După tratament, în sifilisul primar seropozitiv, 5 pacienți s-au negativat, 7 au rămas pozitivi la cele trei reacții pînă la diluția 1 : 4 și 3 pacienți numai la antigenul treponemic pînă la diluția 1 : 2. În sifilisul secundar după prima serie de tratament, toate reacțiile serologice au rămas pozitive în ser total, iar două din cele 16 cazuri au fost pozitive pînă la diluția 1 : 8 la antigenul treponemic. În general nu am putut corela semnificativ titrul reacțiilor serologice cu nivelul CIC.

CONCLUZII

Este evidentă creșterea nivelului CIC în infecția sifilitică atîngînd nivelul cel mai ridicat în sifilisul secundar.

Leziunea primară apare cam la 2—3 săptămîni de la contactul infectant, procedînd apariția anticorpilor detectabil. La 3 din cele 4 cazuri de sifilis primar seronegativ, valorile CIC au fost în limite normale.

Complexele imune, fiind complexe antigen-anticorp este normal ca în sifilisul primar sero-negativ, nivelul CIC să fie scăzut.

Deoarece detectarea CIC în serurile acestor bolnavi nu a precedat seroconversia, este puțin probabil ca leziunile primare sînt mediate prin complexe imune, leziunile primare fiind deci rezultatul unei reacții locale între agentul patogen și organismul gazdă.

În sifilisul primar sero-pozitiv odată cu detectarea anticorpilor se observă și creșterea nivelului CIC, care atinge viorile cele mai mari în sifilisul secundar.

În acest stadiu, când avem deci septicemia sifilitică se constată creșterea nivelului anticorpilor în organism și apariția celor mai multe leziuni diseminate. Acest fapt sugerează, că aceste complexe imune, pot să medieze apariția și progresia leziunilor cutanate, reflectind activitatea bolii cutanate.

BIBLIOGRAFIE

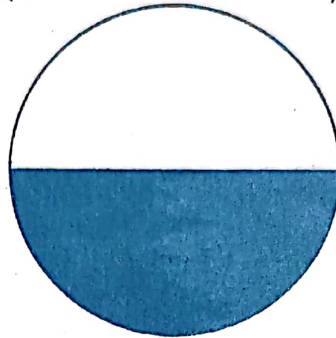
1. AGNELLO V., GABRIEL AJR, TAI M — Detection of immune complexes J. Invest. Dermatol. 1976 ; 67 : 339—45.
2. BAUGHIN RE MUNCHER MD — Altered immune responsivness associated with experimental syphilis in the rabbit. Elevated IgM and depressed IgG responses to sheep erthrocytes. J. Immunol. 1978 120—1691—5.
3. BAUGHIN ET AL — Detection of circulating immune complexes in the sera of rabbite with experimental syphilis. Possible role in immunoregulation. Infect. Immunol. 1980, 29 : 575—82.
4. BRAUNSTEN G. D., LEWIS YD, GALVANEK EG, HAMILTON A., VELL WR — The reprotic syndrome, associated with secondary siphilis. An immune deposit disease. An J. Med. 1979, 48 : 643—8.
5. CORMANE R. H. — SYED SHOFI ASGHAR antibodies — din Immunology and Skin Diseases — pag. 2 — Ed. Edward Arnold 1981.
6. DIEGON M., BACH JF — DETECTION des complexes immuns circulants par trois techniques utilisant le Polyethylene glycol. Nouv. Presse. Ded. 1977, 6, 4, 4031.
7. DIEGON M., VAVER M., RIZA X., BACH Y.F. — Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assay with polyethylene glycol. J. Immunol. Methods — 1977, 16 : 165—83.
8. ENGLE S., DIEZEL W. — Persistent serum immune complexes in syphilis Br. J. Venr. Dis. 1980, 56 : 221—2.
9. FALLS W. F., jr. FORD KL. ASHWORTH CF., CARTER NW — The nephrotic syndrome in secondary syphilis — Ann. intern. Med 1965, 63 : 1047—58.
10. HARKISS GD, BROWN D. — Detection of immune complexes by a new assay the polyethylen glycol precipitation — Complement consumption test (PEG—CC). Clin Exp. Immuno, 1979, 36 : 117—29.
11. HELIER MD, WEBSTER ARB, BISINGER ARMF — Nephrotic syndrom. A complication of secondary syphilis. Br. Med. J. 1975, 4 : 404—5.
12. SOLLING J., SOLLING K. JAKOBSEN KM, FRON E. — Circulating immune complexes in syphilis. Acta Dermato Vener. (Stockholm) 1978, 58, 163—7.
13. SOLLING J., SOLLING K., KOHEN KM., FRON E. — Circulating immune compuexes in syphilis nepropathy. — Br. J. Vener. Dis. 1978 ; 54 : 53—6.
14. THEOFILOPOULOS AN., DIXON FJ — The biology and detection of immune. Andva Immunol 1979, 28 : 89—200.

ISOPRINOSINE[®]

(INOSIPLEX)

IMMUNO-
STIMULANT

ANTIVIRAL



MODE OF ACTION: Restoration of the immune competence of immune depressed patients.

INDICATIONS:

- HERPES SIMPLEX I and II
- HERPES ZOSTER
- SYSTEMIC VIRAL INFECTIONS:
 - encephalitis
 - subacute sclerosing panencephalitis
 - immune depressed states
 - influenza
 - measles
 - bronchitis
 - chicken pox
 - mumps
 - infectious hepatitis

PRESENTATIONS: Packs of 50 tablets, 500 mg.

Full information on request:



M. R. LECLERC & CO
8200 Schaffhausen
SWITZERLAND

Made in Switzerland under license of
NEWPORT PHARMACEUTICALS INT. INC., USA

Tratamentul cu penicilină al sifilisului recent la adult; studiu comparativ al unor scheme terapeutice

D. MUREȘAN, * V. BENEĂ, * FLORICA BRĂILESCU, * M. POPESCU, *
M. FLOREA, * ALICE RUSU, * M. ALECU *, FLORENTINA BOGDAN **,
O. SERBANOIV **, M. RITIVOI **

* Centrul Dermato Venerologic — București.

** Spitalul Clinic de Dermatologie — București.

REZUMAT

În perioada noiembrie 1989—octombrie 1991. la Centrul Dermato-Venerologic București a fost efectuat, pe 197 de bolnavi imunocompetenți, cu diverse forme de sifilis, un studiu privind eficacitatea unor scheme terapeutice orientative apropiate de cele internaționale.

Acestea se bazează pe penicilina G cristalină și benzatin penicilină și urmăresc, în funcție de stadiul evolutiv al bolii, menținerea unei penicilinemii eficace pe o perioadă cuprinsă între 10 și 30 de zile. Din urmărirea nivelului penicilinemiei după administrarea a 2.400.000 UI benzatinpenicilină rezultă că intervalul între administrări nu trebuie să fie mai mare de 5 zile. Administrarea penicilinei în doze mari este rezervată cazurilor în care se bănuiește afectarea neurologică. Rezultatele obținute (serologie persistentă în 12,7 % din cazuri) sînt similare celor comunicate după utilizarea altor scheme terapeutice.

De aproximativ 45 de ani Penicilina s-a impus ca principal agent terapeutic în tratamentul infecției cu *Treponema Pallidum*. Administrarea ușoară, lipsa fenomenelor secundare, eficacitatea terapeutică dovedită au făcut ca penicilina să înlocuiască într-un interval scurt de timp preparatele arsenicale și de bismut.

Cu toate acestea pînă în prezent, ca urmare a existenței unui procent de cazuri cu reacții serologice persistente și a unor cazuri izolate de forme de neurosifilis la indivizi tratați cu penicilină nu există un consens asupra unor scheme standardizate. Pentru elaborarea unor scheme standardizate. Pentru elaborarea unor scheme terapeutice corespunzătoare s-au folosit date obținute în studiul infecției experimentale cu *Treponema Pallidum*.

Plecînd de la studiul infecției experimentale, s-a ajuns la concluzia că, pentru a fi eficace, schemele terapeutice trebuie să asigure un ni-

vel treponemicid de 0,03 UI/ml (de 10 ori DLSO) timp de 10 zile în sifilisul precoce și de 15—30 de zile în sifilisul tardiv. De asemenea au fost elaborate de către comitete de experți două protocoale oficiale ce au la bază sinteza standardizată a informațiilor disponibile și a experienței clinice; unul aparține OMS și a fost elaborat în 1980, iar celălalt CDC (Center of Disease Control) Atlanta, a fost elaborat în 1985 și aprobat de Academia Americană de Dermatologie în 1986. În tabelul I sînt prezentate comparativ schemele recomandate de experți OMS, CDC Atlanta și Ministerul Sănătății România. Avînd în vedere faptul că în țara noastră nu s-a întocmit încă un studiu prospectiv privind eficacitatea schemelor de tratament internaționale în comparație cu schema recomandată de Min. Sănătății și folosită în prezent în rețeauă de unități dermato-venerice din țară, la Centrul Dermato Venerologic București am efectuat un studiu asupra eficacității unor scheme terapeutice apropiate de cele internaționale. Drept criterii de apreciere am folosit date clinice, evoluția reacțiilor serologice, nivelul pencilinemiei obținut cu diferite preparate de benzatin penicilină.

Studiul a fost inițiat în noiembrie 1989; în lucrarea de față prezentăm rezultatele preliminariei obținute după tratamentul efectuat pe 197 bolnavi cu diverse forme de sifilis în perioada noiembrie 1989—octombrie 1991. Acestea au la bază folosirea Benzatin Penicilinei (Moldamin) în doză de 2.400.000 UI/priză (cîte 1.200.000 UI în fiecare fesă) în 2—5 prize (în funcție de stadiul evolutiv al bolii), precedate sau nu de administrarea de penicilina G cristalină 3.200.000 UI/zi, timp de 5 sau 10 zile. La acești bolnavi s-au urmărit:

- toleranța tratamentului; prezența și gravitatea reacțiilor adverse
- remiterea semnelor clinice de boală
- control clinic și serologic cantitativ periodic la 2, 3, 6, 9, 12 luni și ulterior la fiecare 6 luni pînă la negativare. Durata maximă de observare serologică — 2 ani.

Avînd în vedere că nivelul penicilinemiei depinde de natura și calitatea produsului comercial utilizat, pentru aprecierea intervalului de administrare a moldaminului, studiul a fost precedat de determinarea nivelului penicilinemiei după injectarea a 2.400.000 UI benzatinpenicilină la diverse intervale de timp (12 și 24 ore — 2, 3, 4, 5, 6, 7 și 8 zile). S-au efectuat 83 de determinări, rezultatele fiind prezentate în figura 1. Se observă o secădere semnificativă a nivelului penicilinemiei după ziua a 5a. În 15 cazuri nivelul penicilinemiei în ziua a 5-a era sub 0,03 UI/ml. În această privință trebuie făcute următoarele mențiuni:

- în 4 cazuri nivelurile serice mici au fost obținute după utilizarea unor produse comerciale occidentale de benzatin penicilină (Extencilline, Tardocilline, Benzathinpenicillin Farm, Italia, Penadur).
- celelalte 11 cazuri au fost observate după administrarea de Moldamin. Din acestea, în 4 cazuri bolnavii erau internați pentru alte afecțiuni; determinarea penicilinemiei s-a făcut în scop de control (maratori). În alte 6 cazuri nivelul scăzut al penicilinemiei în ziua 5-a nu a influențat rezultatul terapeutic, bolnavii obținînd negativarea reacțiilor serologice în intervale de timp considerate normale. Repetarea penicili-

Zyrtec®

Cetirizina

Un nou antihistaminic puternic
cu efecte multiple sinergice



ZYRTEC (Cetirizina) este un nou anti-alergic puternic care:

1. Blochează eficient receptorii H-1 periferici
2. Reduce concentrația de histamină la locul reacției alergice
3. Previne migrarea eozinofilelor implicate în faza întârziată a reacției alergice.

ZYRTEC este singurul anti-alergic non-sedativ cunoscut, care prezintă în vivo acest efect asupra celulelor inflamatorii



UCB s.a.

Pharmaceutical sector

BRAINE L'ALLEUD
BELGIUM

Cele 3 modalități de acțiune - împreună cu farmacologia sa unică - fac ca ZYRTEC să fie un medicament puternic, cu efect rapid, non-sedativ, constant (metabolizare scăzută, nu induce tahifilaxie) în tratamentul bolilor alergice acute și cronice cutanate, oculare, rinologice.

Mai mult decât atât, ZYRTEC nu necesită doze crescute. Puterea sa efectiv anti-alergică înlătură simptomele de la prima doză - într-un regim simplu de o tabletă pe zi.

Contactați-ne la:



TAMISA TRADING srl

Complexul Hotelier București
Str. Luterană 2-4, sc.E, et.6,
ap.16 Fax: 3125815
Tel: 3125812/3125813/3125814
Telex: 12495

enmiei la acești bolnavi la 5 zile după o altă injecție cu 2.400.000 UI de Moldamin a condus la obținerea unor niveluri 0,03 UI/ml.

- toți acești bolnavi sînt tineri (17—35 ani) cu suprafața corporală mare. Acest fapt este în concordanță cu rezultatele altor studii anterioare care au observat o cinetică crescută a penicilinei la tineri (5).

Pe baza acestor rezultate obținute considerăm că Moldaminul nu trebuie administrat la intervale mai mari de 5 zile și că în cazul tinerilor cu suprafața corporală mare poate fi administrat la interval de 4 zile.

Repartiția bolnavilor tratați în funcție de forma clinică de boală este următoarea :

- contacti lues : 22 cazuri (11,2 %)
- lues primar : 82 cazuri (41,6 %) din care 25 cu lues primar seronegativ și 57 cu lues primar seropozitiv
- lues secundar : 37 cazuri (18,8 %)
- lues latent recent : 56 cazuri (28,4 %)

Principalele scheme terapeutice utilizate și rezultatele acestora sînt prezentate în figura 2.

Scheme terapeutice folosind exclusiv Benzatin-Penicilină :

Celor 22 contacti de lues li s-au administrat cîte 2.400.000 UI Moldamin în 2 prize (total 4.800.000 UI) la interval de 5 zile, toți bolnavii s-au menținut seronegativi la 3 luni.

Bolnavii cu lues primar seronegativ (25 cazuri au fost tratați cu cîte 2.400.000 UI Moldamin în 2 prize (total 4.800.000 UI). Leziunile s-au epitelizat în cursul tratamentului iar bolnavii s-au menținut seronegativi la 3 luni.

În cele 57 cazuri de lues primar seropozitiv au fost aplicate următoarele scheme terapeutice :

- 21 bolnavi au fost tratați cu cîte 2.400.000 UI Moldamin, 2 prize (total 4.800.000 UI). 5 bolnavi (23%) sînt seronegativi la 2 luni, 16 (76%) la 3 luni, 20 (95%) la 6 luni și 21 (100%) la 9 luni.

- 34 de bolnavi au primit cîte 2.400.000 UI Moldamin 3 prize (total 7.200.000 UI). La 2 luni sînt seronegativi 6 (18%), la 3 luni 20 (59%) la 6 luni 32 (94%), iar la 12 luni toți sînt seronegativi.

- în alte 2 cazuri bolnavii s-au reinfectat (unul din ei după ce se negativase după un tratament anterior conform scheme CDV pentru lues primar seropozitiv). Acestora li s-au administrat 7.200.000 UI repartizate în 3 prize serologia negativîndu-se la 3 și respectiv 6 luni.

Schemele utilizate în cazul celor 37 de bolnavi cu lues secundar sînt următoarele :

- 7.200.000 UI Moldamin repartizate în 3 prize a 2.400.000 UI la 5 zile pentru 15 bolnavi. La 3 luni sînt seronegativi 5 (33%) la 6 luni 12 (80%) iar la 18 luni 13 (87%). Se mențin seropozitivi 1 bolnav la 18 luni și altul la 24 de luni.

- 12.000.000 UI Moldamin (5 prize a 2.400.000 UI) în cazul a 12 bolnavi. La 3 luni s-au negativat 2 bolnavi (17%), la 6 luni 6 (50%), la 9 luni 8 (66%) iar la 12 luni 10 (83%) ; 2 bolnavi (17%) se mențin seropozitivi la 12 luni.

Cei 56 bolnavi cu lues latent recent au fost tratați cu următoarele scheme terapeutice :

- 27 bolnavi cu 7.200.000 UI Moldamin repartizate în 3 prize. Serologia s-a negativat la 3 luni în 8 cazuri (31%), la 6 luni în 14 cazuri (52%), la 9 luni în 16 cazuri (59%), la 12 luni în 19 cazuri (70%) și la 24 luni în 20 cazuri (74%). Serologia se menține pozitivă la 12 luni în 2 cazuri, la 18 luni în 4 cazuri și la 24 luni într-un caz.

- 19 bolnavi cu 12.000.000 UI Moldamin repartizate în 5 prize. 2 bolnavi s-au negativat la 3 luni (16%), 6 la 6 luni (32%), 7 (37%) la 9 luni și 8 (47%) la 24 luni. Se mențin seropozitivi 11 bolnavi la 12 luni.

Scheme mixte folosind Penicilina G și Benzatin Penicilina :

S-au administrat la bolnavi cu sifilis secundar și sifilis latent recent cu următoarele rezultate :

- 8 bolnavi cu lues secundar au urmat inițial 10 zile tratament cu penicilina G — 3.200.000 UI/zi, continuând cu 12.000.000 UI Moldamin în 5 prize ; 3 bolnavi s-au negativat la 6 luni (37%) 5 (50%) la 9 luni, 6 (75%) la 12 luni, iar 7 (87,5%) la 18 luni ; 1 bolnav (12,5%) se menține seropozitiv la 12 luni.

- 2 bolnavi cu lues secundar (reinfectie) au efectuat tratament conform schemei anterioare (penicilina G + Moldamin) serologia negativându-se la 3 și respectiv 12 luni.

- 5 bolnavi cu lues latent recent cu penicilina G, 3.200.000 UI/zi, 10 zile, apoi Moldamin 7.200.000 UI ; 1 bolnav (20%) s-a negativat la 6 luni, 2 (40%) la 12 luni și 3 (60%) la 18 luni. 2 bolnavi se mențin seropozitivi la 12 și respectiv 18 luni.

- din cei 5 bolnavi cu lues latent recent (reinfectie) 3 au urmat tratament cu Moldamin 7.200.000 UI (2 bolnavi s-au negativat la 3 luni, 1 bolnav la 6 luni) și 2 cu penicilina G — 3.200.000 UI/zi 10 zile și 7.200.000 UI Moldamin (1 bolnav s-a negativat la 6 luni, celălalt la 12 luni).

Din prezentarea rezultatelor reiese că pe ansamblu serologia se menține pozitivă în 25 de cazuri (12,7%). Ea nu este influențată de durata tratamentului. Toate cazurile de lues primar seropozitiv s-au negativat la 12 luni. Din cazurile de lues secundar tratate, se mențin pozitive la diverse intervale de timp (cuprinse în funcție de data intrării în studiu, între 12 și 24 de luni) 13,5% din cazuri, iar din cele de lues latent recent 35,7%.

Aceste rezultate nu diferă semnificativ de alte rezultate comunicate după alte scheme terapeutice. Astfel, din cei 721 bolnavi tratați în 1989 în Mun. București conform schemei Min. Sănătății, 10% se mențin seropozitivi la 2 ani (9,1% din cei cu lues secundar și 31,6% din cei cu lues latent recent). Din rezultatele comunicate de CDC Atlanta reiese că 93% din bolnavii cu lues primar seropozitiv se negativează la 1 an, cei cu lues secundar sub 3 luni se negativează la 1—2 ani, iar din cei cu lues secundar peste 3 luni 50% se negativează la 1 an și 65—90% la 5 ani. Deci negativarea serologiei nu este influențată de

durata tratamentului, ci de precocitatea diagnosticului și a instituirii tratamentului.

Reacții adverse întâlnite au fost minore, fiind reprezentate de reacția Herxheimer. Aceasta a fost întâlnită în 30% din cazuri ;în funcție de formele clinice de boală. A fost prezentă în 45% din cazurile de lues secundar, în 38% din cazurile de lues primar seropozitiv și 22% din cele de lues latent recent. Ea nu a necesitat întreruperea tratamentului. Pentru prevenirea apariției și reducerea intensității simptomelor acestia administrăm înaintea primei doze de Moldamin un antihistamic și în cazul apariției reacției, antiinflamatorii nesteroidiene.

CONCLUZII

1. Schemele recomandate de Centrul Dermato Venerologic sînt :

- pentru contacti de lues și lues primar seronegativ : 4.800.000 UI Moldamin în 2 prize, la interval de 4—5 zile

- lues primar seropozitiv : 7.200.000 UI Moldamin în 3 prize

- lues secundar și lues latent recent 12.000.000 UI Moldamin în 5 prize

- atunci cînd este posibilă afectarea sistemului nervos central (lues florid, lues latent peste 1 an), ținînd cont că benzatinpenicilina nu traversează decît în proporție redusă bariera hematoencefalică, tratamentul cu Moldamin trebuie precedat de doze mari de penicilină (peste 3.200.000 UI/zi), cel puțin 10 zile.

Aceste scheme nu sînt obligatorii, tratamentul trebuie adaptat fiecărui bolnav. Ele se adresează bolnavilor imunocompetenți.

2. Rezultatele obținute (seronegativarea) sînt similare celor obținute prin folosirea schemelor Min. Sănătății. În plus, au următoarele avantaje :

- durată scurtă, ceea ce asigură o complianță crescută din partea bolnavilor

- prima priză poate fi administrată în momentul stabilirii diagnosticului asigurîndu-se astfel sterilizarea epidemiologică în cazul bolnavilor dificili

- deoarece bolnavii nu mai necesită internare pentru prevenirea reacției Herxheimer, tratamentul poate fi instituit de la început în ambulator

- cost redus în comparație cu schema Min. Sănătății.

3. în formele recente de sifilis nu este necesară prevenirea reacției Herxheimer prin internarea bolnavilor și administrarea de doze mici, progresive de penicilină

4. este necesară urmărirea periodică clinică și serologică a bolnavilor pînă la negativare. Re luarea tratamentului este indicată atunci cînd :

- persistă sau reapar semnele clinice

- crește titrul anticorpilor în reacțiile cu Cardiolipina

- serologia se menține pozitivă mai mult de 12 luni (în luesul primar), 24 de luni (lues secundar, lues latent recent), 5 ani (neurosifilis).

și va fi precedată, atunci când este posibil, de determinarea serologiei în LCR.

5. în eventualitatea unor serologii pozitive persistente înainte de de a se concluziona un eventual insucces terapeutic se va analiza posibilitatea unei reinfecții sau prezența unor condiții care favorizează inactivarea penicilinei : consum de alcool în timpul tratamentului sau prezența unor infecții asociate cu germenii secretori de penicilinază.

6. schemele terapeutice studiate sînt recomandate exclusiv la adulți suferind de sifilis recent și avînd o reactivitate imunologică normală.

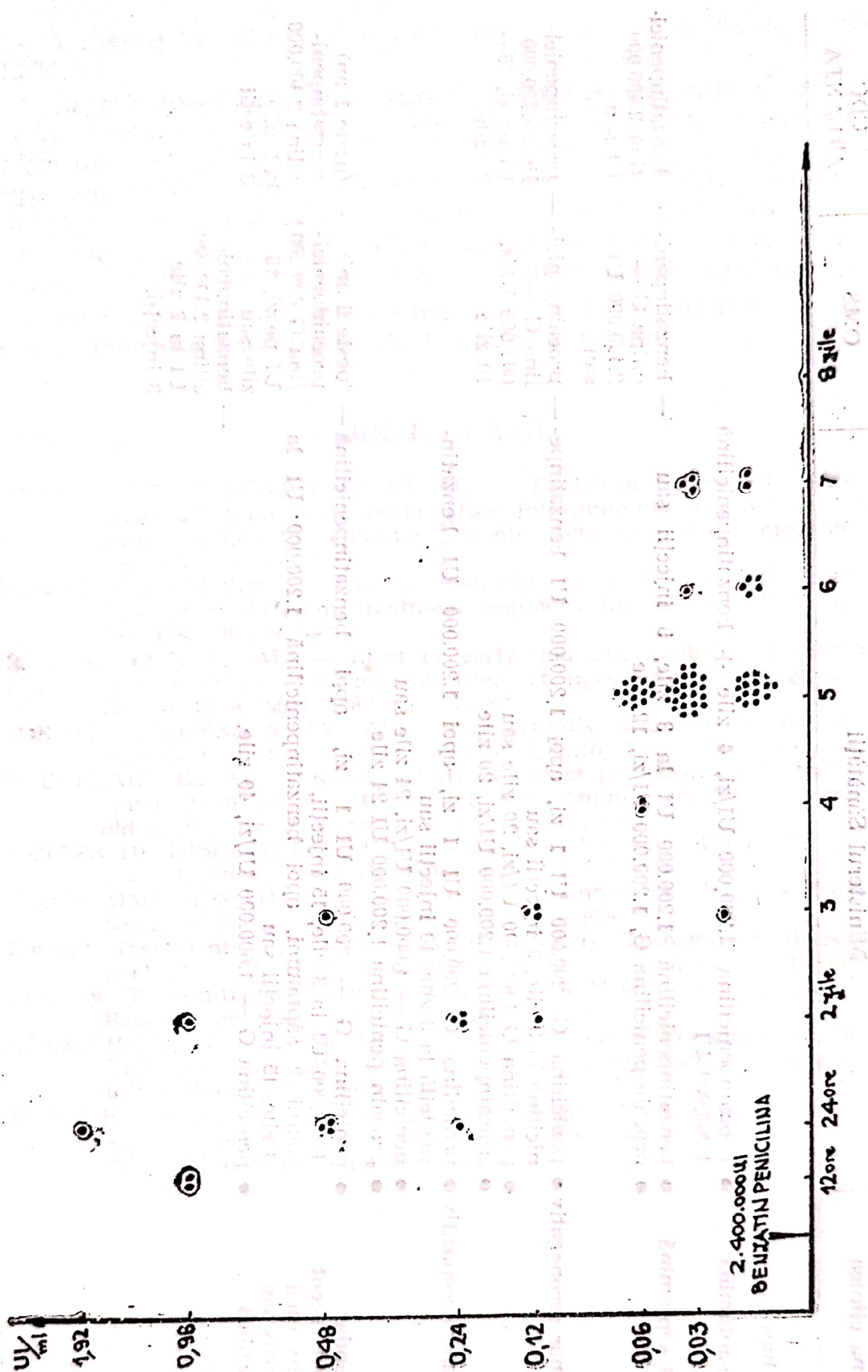
7. nu s-a putut constata o eficacitate crescută comparativ cu Moldamin a unor produse străine de benzatin penicilină.

BIBLIOGRAFIE

1. GRUN — BRITT LÖWBOGEN ET AL. — Penicillin concentrations in Cerebrospinal fluid and serum after intramuscular intravenous and oral administration to syphilitic patients. Acta Dermato Vener. Stockholm 1983, 63 : 53—57.
2. NIWAT POLNIKORN ET AL. — Penicillin concentrations in cerebrospinal fluid after different treatment regimens for syphilis. Brit. J. Vener. Dis. 1980, 36 : 363—7.
3. R. V. W. EIJK ET AL. — Effect of early and late syphilis on central nervous system : cerebrospinal fluid changes and neurological deficit. Genito. Urin. Med. 1987, 63 : 77—82.
4. JORGEN JORGENSEN ET AL. : Neurosyphilis after treatment of latent syphilis with benzathine penicillin. Genito. Urin. Med. 1986, 62:129-31.
5. P. COLLART ET AL. — Kinetic study of serum penicillin concentration after single doses of benzathine and benethamine penicillin in young and old people. Br. J. Vener. Dis. 1980, 56—355—62.
6. CENTER OF DISEASE CONTROL — ATLANTA : 1985 STD treatment guidelines. J. Amer. Acad. Dermatol, 1986, 14. 707—726.
7. Comité OMS d'experts des Maladies Vénériennes et des Tréponematoses. Séries de Rapports Techniques. Geneve 1986.
8. Current Treatments in the Control of Sexually Transmitted Diseases. Rapport of a W. H. O Consultative group — Geneva 16—19 nov. 1982.
9. Sexually Transmitted Treatment Guidelines M.M.W.R. Recommendations and Reports Sept. 1989, vol. 38, nr. 58.
10. SÖNNICHSEN, N. TOLZIN M. — Die hochdosierte Penicillin — Infusions-Therapie- eine alternative Behand — lungsform der Syphilis. Dermatol Monatsschr. (1985) : 698—703.
11. HEISE H., DOESE D. — Vergleich verschieden Behandlungsformen der Frü-syphilis in der DDR mit Hilfe des CMT als Therapiekontrolle. Dermatol. Monatsschr. 171 (1985) : 167—171.

TABELUL 1 — PRINCIPALELE SCHEME TERAPEUTICE UTILIZÂND PENICILINA

Forma clinică	Ministerul Sănătății	OMS	CDC ATLANTA
Contrați lues ● sub 1 săptămână ● Procainpenicilină 1.200.000 UI/zi, 4 zile + benzatinpenicilină 1.200.000 UI ● peste 1 săptămână ● benzatinpenicilină 1.200.000 UI la 3 zile, 5 injecții sau ● procain-penicilina G, 1.200.000 UI/zi, 12 zile			— benzatinpenicilina G — 2.400.000 UI sau — benzatinpenicilina 2.400.000 UI sau
Lues primar seronegativ ● penicilina G, 200.000 UI 1 zi, apoi 1.200.000 UI benzatinpenicilină la 3 zile, 5 injecții sau ● penicilina G 1.600.000 UI/zi, 20 zile sau ● procainpenicilina 1.200.000 UI/zi, 20 zile		— procainpenicilina G — 600.000 UI/zi 10 zile	— procainpenicilina 1.200.000 UI pe zi, 15—20 zile
Lues primar seropozitiv ● penicilina G 200.000 UI 1 zi, apoi 1.200.000 UI benzatinpenicilină la 3 zile, 10 injecții sau ● penicilina G — 1.600.000 UI/zi, 24 zile sau ● procain penicilină 1.200.000 UI 24 zile			
Lues secundar Lues latent recent Lues tardiv (mai puțin nervos sau cardiovascular) ● penicilina G — 200.000 UI 1 zi, apoi benzatinpenicilină — 1.200.000 UI la 3 zile, 15 injecții, pauză 2 săptămâni, apoi benzatinpenicilină 1.200.000 UI la 3 zile, 15 injecții sau ● penicilina G — 1.600.000 UI/zi, 40 zile.		— (peste 2 ani) procainpenicilina G 600.000 UI pe zi, 15 zile sau — benzatinpenicilina 2.400.000 UI la 7 zile, 3 injecții.	— (peste 1 an) benzatinpenicilina 2.400.000 la 7 zile 3 injecții



PROBLEME DE TERAPIETICA

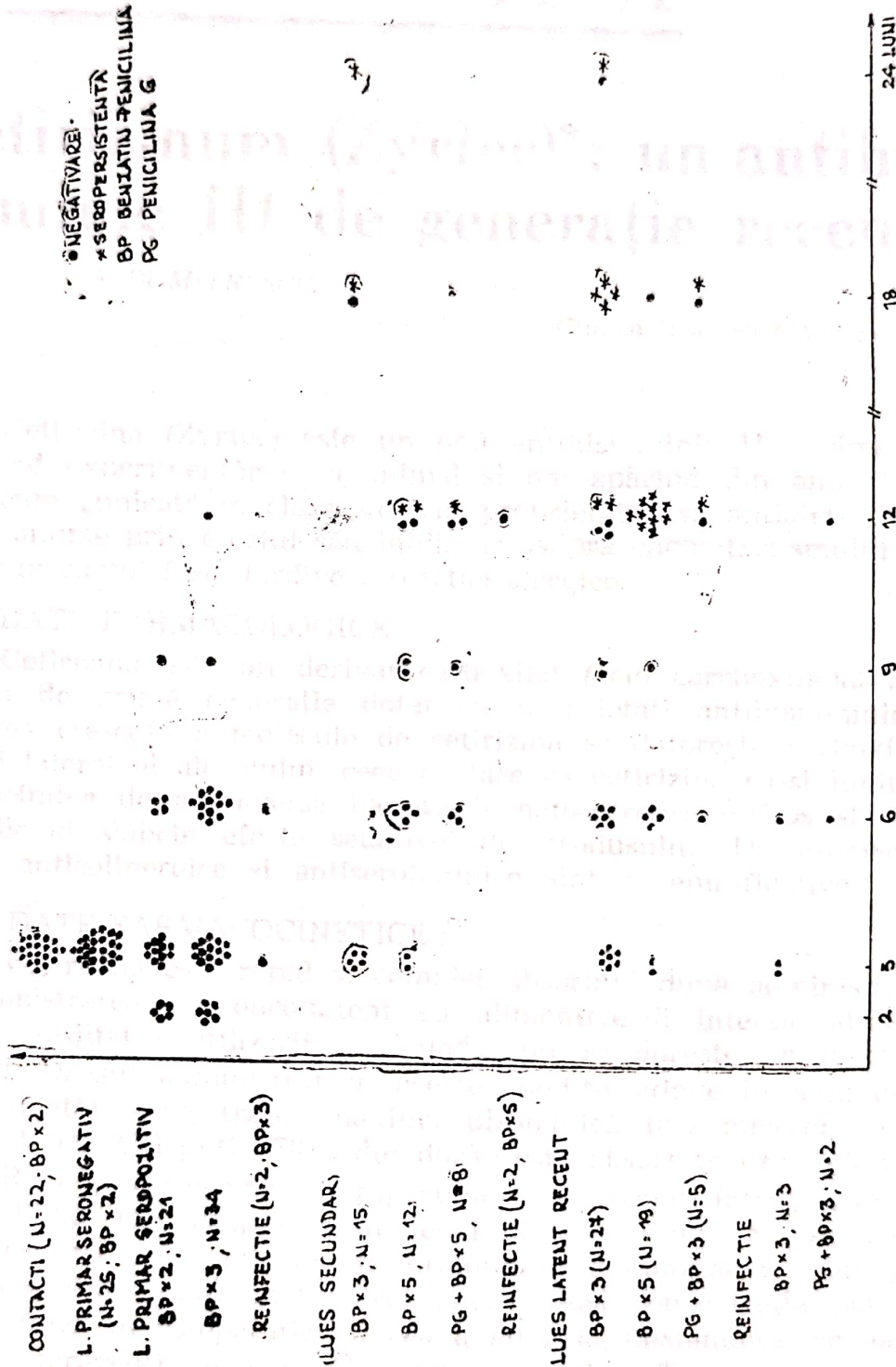


FIGURA 2. REZULTATELE TRATAMENTULUI CONFORM SCHEMELOR CDV BUCURESTI

PROBLEME DE TERAPEUTICĂ

Cetirizinum (Zyrtec)*; un antihistaminic H₁ de generație recentă

A. DUMITRESCU

Clinica II-a Dermatologie, București

Cetirizina (Zyrtec) este un nou antihistaminic H₁, primele lucrări privind experimentările la animal și om apărând din anul 1987. Este oarecum „unicat” în clasa sa prin proprietatea sa antialergică particulară, anume prin efectul său inhibitor asupra chemotactismului eozinofililor în cursul fazei tardive a reacției alergice.

DATE FARMACOLOGICE :

Cetirizina este un derivat carboxilat (acid carboxilic) al hidroxizinelui de primă generație dotat cu proprietăți antihistaminice. Polaritatea crescută a molecule de cetirizină se datorește carboxilării lanțului lateral al alcoolului, ceea ce face ca cetirizina să-și limiteze mult capacitatea de a traversa bariera hemato-cerebrală (Vos și col. 1986) explicând slabele efecte sedative ale produsului. De asemenea efectele anticolinergice și antiserotoninice sînt neseemnificative.

DATE FARMACOCINETICE :

Cetirizina este rapid și complet absorbită după administrare orală. Administrarea sa concomitent cu alimentele îi interzic absorbția, de unde utilitatea utilizării „a jeun” cînd se dorește un efect cît mai rapid. Drogu administrat în aceste condiții atinge în doza de 10 mg (o tabletă) concentrația maximă plasmatică (0.3 micrograme/L) după 1/2—1 oră. Cel puțin 70% din doză este absorbită prin tubul digestiv.

Rata „clearance”-ului raportată la corpul întreg este de 0,74 ml/min/kg, iar „clearance”-ul renal de 30 ml/min. Nu se acumulează în țesuturi după tratamente prelungite, eliminîndu-se lent pentru a dispărea după aproximativ trei zile. Totuși concentrația plasmatică a cetirizinei, în comparație cu cea a altor antihistaminice, se menține la nivel terapeutic o perioadă mai prelungită. Timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 7,5 ore.

* Produsul ZYRTEC ne-a fost pus la dispoziție de firma producătoare din Belgia.

Cetirizina este foarte puțin metabolizată în organismul uman, rămânând nemodificată cel puțin 7 ore (Wood și col. 1987). Ca urmare ea se elimină în cea mai mare parte nemodificată prin urină în primele 24 ore (după administrarea dozei de 10 mg). Este posibil însă ca eliminarea urinară să fie prelungită în cazul alterării funcțiilor renale prin descreșterea „clearance“-ului renal. S-a constatat o prelungire semnificativă a demi-vieții la vîrstnici, oarecum fiziologic datorită scăderii capacității funcției renale la aceștia, un factor constituindu-l și scăderea concomitentă a „clearance“-ului creatinei la cei în vîrstă; dar se înțelege că eliminarea va trebui apreciată de la caz la caz, nefiind constant prelungită la această categorie de subiecți. Dimpotrivă demi-viața drogului ca și în cazul altor antagoniști ai receptorilor H₁, este mai scurtă la copii decît la adulți de 6, 2 ore (Simons și col. 1987). Rezultă din datele de mai sus: menținerea prelungită a concentrațiilor în organism și implicit a efectelor terapeutice („indexului terapeutic“).

În ce privește efectele asupra sistemului nervos central, se știe că antihistaminicele de a doua generație, spre deosebire de acelea de prima generație au o slabă sau nesemnificativă acțiune sedativă, acesta fiind în mică măsură potențate de alcool. Cercetările făcute în acest sens asupra Cetirizinei sugerează că efectele sedative ale acesteia după doza de 10 mg sînt practic nule (Geng și Gabos 1987). Ele pot apare însă uneori la doze de 20 mg sau mai mari administrate în 24 ore.

Concomitent studii clinice în „dublu-orb“ privind cetirizina cit și unele comparative cu terfenadina, cloratidina și astemizolul din aceeași nouă generație, evidențiază un grad de superioritate al celei dintîi, datorat fie precocității efectelor după administrare, fie acțiunii prelungite după administrarea unei doze minime de 10 mg. (Juhlin și Arendt 1988, Dockx și col. 1988, Go și col. 1989, Rihoux 1989 Van Meste și Rihoux 1988, Shall și col. 1989 ș.a.).

Cercetări clinice efectuate în Clinica II-a Dermatologie București.

— Ele au început în anul 1989, continuînd pînă în anul 1992 și au cuprins un număr de 63 pacienți, 28 bărbați și 35 femei, în vîrstă de 6—71 ani; vîrstă copiilor în număr de 4 a fost de 6—14 ani. Nu sînt incluși în acest lot de bolnavi, un număr de 3 pacienți excluși din experiment din motive obiective. Afecțiunile prezentate de acești bolnavi au fost:

- urticarie cronică idiopatică 36 cazuri.
- urticarie „a frigore“ — 3 cazuri
- dermatita atopică — 24 cazuri (20 adulți și cei 4 copii) din care unul din adulți prezintă și o conjunctivită alergică.

Durata afecțiunii a fost între 3 luni și 12 ani. Toți pacienții au excepția a doi copii au urmat tratamente anterioare cu corticoizi și antihistaminice de prima generație cărora la cei cu dermatită atopică li s-au asociat și variante topice conținînd corticoizi și reductoare.

Modul de administrare al Zyrtec-ului a fost acela recomandat în protocolul de lucru 10 mg zilnic, cu preferința „a jeun“ pentru a se

înlesni o absorbție mai rapidă. În 4 cazuri de urticarie cronică cu pusee eruptive intense, am administrat de la început 20 mg/zi în două prize a câte 10 mg. dimineața și seara.

Durata tratamentului a fost în medie de trei săptămâni, cu variații între două săptămâni (durata conformă protocolului de lucru inițial) și opt săptămâni.

Rezultatele comparativ cu acelea anterioare obținute antihistaminicele de prima generație (diclorpheniraminum, ketatifen Zaditen), chlorphenoxaminum, clemastine (Tavegil), au fost estimate global ca net superioare ; ele pot fi astfel clasificate :

	foarte bune și bune	eșecuri
• urticarie cronică	33 cazuri (86%)	3 cazuri
• urticarie „a frigore“	13 cazuri (100%)	3
• dermita atopica	19 cazuri (79%)	5 cazuri

Menționăm că în cazurile de urticarie cronică și urticarie „a frigore“ leziunile s-au resorbit în 24—72 ore. În dermatita atopica a adultului rezultatele pozitive se referă obișnuit la prurit, care s-a atenuat semnificativ sau a dispărut (în formele mai ușoare ale dermatitei atopice ca și în cazurile atopiilor fără leziuni) în intervale variind între 3—14 zile. Nu a existat însă o concordanță evidentă între evoluția pruritului și cea a leziunilor, acestea suferind în general ameliorări puțin importante. După întreruperea tratamentului leziunile eczematoase au prezentat la mulți dintre bolnavi tendința de reactivare. De reținut atenția însă la cazul la care există și o conjunctivită alergică, dispariția semnelor subiective în 24 ore și obiective în 48 ore.

La copii cu dermatita atopică, rezultatele au fost surprinzător de bune. Dozele au fost adaptate în raport cu greutatea, dar mai ales cu vârsta, administrarea făcându-se în 2 prize la interval de 12 ore. Dispariția pruritului s-a produs în 24—48 ore și spre deosebire de ceea ce s-a observat la cazurile de dermatită atopică la adult, la copii leziunile au suferit modificări flagrante și oarecum invers proporțional cu vârsta ; astfel, la cei 2 copii de vîrstă mai mică (6 și 8 ani) ele au dispărut în 5—12 zile, iar la cei 2 mai mari (11 și 14 ani) ele s-au resorbit în proporție de 70% și (90%) după 14 zile de tratament.

Toleranța la cetirizină a fost foarte bună. S-au semnalat la 4 din cazuri efecte sedative minore, dar numai în primele 24—48 ore la doza de 10 mg/zi. Ele au fost însă mai perceptibile dar în general moderate la doza de 20 mg/zi în 50% din cazuri. Au mai fost observate ușoare tulburări gastro-intestinale, fără a necesita întreruperea tratamentului la 3 din pacienți (doi din ei aveau astfel de antecedente). Complanța a fost bună.

Menționăm că la o parte din cazurile de urticarie cronică idiopatică

s-au produs recăderi la intervale diferite de timp și de intensitate variind de la caz la caz.

Comentarii și concluzii

Cetirizina (Zyrtec) este un antihistaminic din a doua generație, cu importantă specificitate față de receptorii periferici H₁, nesedativ, ocupînd după expresia unor autori un loc aparte în rîndul noilor antihistaminice.

O comparație a eficienței globale a cetirizinei (Zyrtec) cu alte antihistaminice (după date de literatură și observații personale) reiese că unele proprietăți (acțiune promptă, doză mică zilnică, absența efectelor sedative, acțiune prelungită) o prezintă ca net superioară antihistaminicelor de prima generație și preferabilă în multe din cazuri, altora din generația a 2-a.

Ca urmare a aprecierilor mai sus menționate cetirizina poate fi creditată ca deosebit de indicată și preferată în :

- urticaria cronică idiopatică a adultului (în administrare pe lung termen.

- urticaria „a frigore“

- pruritul care însoțește manifestările atopice cutanate (leziuni eczematoase, prurigo cronic sau nevrodermita, dar mai ales pruritul atopicilor cu caracter periodic, paroxistic.

— manifestările atopice cutanate la copil la care efectele pozitive apar mai evidente, influențînd nu numai pruritul ci și manifestările obiective (eczematoase sau de tip prurigo).

În legătură cu observațiile personale, ne permitem să facem și unele sugestii — administrare d'emblée a dozei de 20 mg/zi în formele mai severe de urticarie cronică, scăzîndu-se doza după remisia pușcului la 10 mg/zi pe termen lung.

- administrare sub control medical la copii de la vîrsta de 6 ani, dar și la cei mai mici, eventual sub formă de soluții sau „suspensii“ în siropuri,

- livrare și sub formă injectabilă pe care o considerăm aprioric superioară ca eficacitate celei orale (analog după experiența personală a altor antihistaminice, cum ar fi diclorfeniramina și clemastina (Tavegil).

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE EXTRASE

1. DE VOS SI COL. XIII th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology — Budapest 1986 p. 312 (Azstr. Book).
2. WOOD SG SI COL. Annals of Allergy 59:31-34 1987.
3. SIMONS FE si col. Annals of Allergy 59, 20—24 1987.
4. GENGO FM SI GAROS C. Annals of Allergy 59 : 53—57 1987.
5. GENGO FM SI COL. Clinical Pharmacology and Therapeutics 42 : 265—57 1987.
6. JIHUIN T. SI ARENDT C. British Journal of Dermatology 119 : 67—72 1988.
7. DOCKX P. SI COL. Symposium Cetirizine a new era in allergology p. 233 Brussels March 27—30 1988.
8. GO M.L.T SI COL. Acta Therapeutica 15 : 77—86 1989.
9. RIHOUX J. P., DUPONT P. Acta Therapeutica 15 : 265—270 1989.
10. VAN NESTE D., RIHOUX J. P. — Skin Pharmacology 1 : 192—199 1988.
11. SHALL L SI COL. XIV th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Berlin 1989 (Abstracts).

Fotobiostimularea cu laserul cu He-Ne de 4 mW o nouă metodă adjuvantă în terapia ulcerelor cronice de gambă

I. NEDELCU, DANA-MIHAELA NEDELCU

Spitalul Militar Central, Secția de dermatologie — Centrul de cercetări Medicale al Armatei — București

REZUMAT

Un lot de 21 pacienți cu ulcere cronice de gambă (16 pe fond de sindrom posttromboflebitic sau varice și 5 pe fond arterial) a fost supus terapiei adjuvante pentru fotobiostimularea, cicatrizării cu laserul cu He-Ne de 4 mW. Numărul mediu de ședințe de iradiere a fost de 30 (variații între 20—40) cu ritmul de 5 ședințe pe săptămână, în 1—4 cîmpuri, cu durata de iradiere de 5—10 minute pe cîmp. Efectul benefic asupra cicatrizării s-a constatat la 80% din cazurile cu ulcere pe fond de sindrom posttromboflebitic (reducerea duratei epitelizării cu 20%). În ulcerele caloase peri- sau supramaleolare și ulcerele arteriale efectul a fost mai puțin important decît cei scontat.

Sînt discutate mecanismele fiziopatologice ale fotobiostimulării epitelizării prin terapia adjuvantă cu laserul cu He-Ne.

Aplicațiile laserelor în medicină se bazează pe efectele care sînt generate de interacțiunea razei laser cu țesuturile vii. În calitatea lor de surse de radiație monocromatică, neionizantă, de înaltă coerență, intensitate și direcționalitate laserii au îmbogățit paleta mijloacelor și instrumentelor terapeutice în dermatologie. Țesutul cutanat, ca limită între organism și mediul înconjurător, creează o țintă foarte facilă pentru aplicarea terapeutică a efectelor radiațiilor laser.

Efectele termic și fotochimic al acestor radiații stau la baza terapiei antitumorale cutanate. Efectul fotobiostimulant este utilizat îndeosebi în stimularea cicatrizării cutanate.

MECANISME FIZIOPATOLOGICE PRIN CARE ACȚIONEAZĂ EFECTUL FOTOBIOSTIMULANT LA NIVEL CUTANAT

În concordanță cu legile fizicii, la impactul radiației laser cu țesuturile, o parte din rază este reflectată de suprafața țesutului biologic iar cealaltă parte penetrează în țesut. Partea din raza laser care a penetrat în țesut suferă trei procese fizice :

- refractarea de către regiunea superficială de separare a țesutului biologic ;

- absorbția rapidă de moleculele țesutului care au intrat în coliziune cu raza laser
- difuzia și absorbția lentă de către moleculele din vecinătatea zonei străbătute de raza laser.

Radiațiile din infraroșu apropiat și din domeniul vizibil interacționează cu structurile spațiale ale macromoleculelor fără a perturba dispoziția electronilor din ele. Rezultatul este o creștere globală a energiei moleculei fără ionizarea acesteia, fără creșterea temperaturii locale peste limitele fiziologice și deci fără distrugerea structurii moleculare. Rezultatul acestui aport energetic plasat la nivelul structurilor intime ale moleculelor exercită o acțiune de stimulare a reacțiilor chimice. Această stimulare este intensă și rapidă, de același ordin de mărime cu durata de desfășurare a reacțiilor chimice, adică 10^{-12} — 10^{-13} secunde. Această acțiune fotobiologică, generată de interacțiunea radiației laser cu țesutul biologic, definește efectul fotobiostimulant indus de terapia laser.

Uneori, în urma interacțiunii radiației laser cu diferite substanțe din țesutul biologic, apar fascicule de energie cu frecvență dublă situate în domeniul ultraviolet. Absorbția acestor fascicule stimulează producerea de efecte fotochimice, excitări și chiar ionizări celulare.

Caracteristicile radiației laser — frecvența, intensitatea radiației, modularea ciclului emisie-neemisie — influențează tipul și intensitatea procesului fotobiologic indus. Modularea periodică rapidă în ciclul de emisie (până la 5 KHz) are un efect antiinflamator și cicatrizant mult mai important decât utilizarea radiației emise continuu. Impulsurile emise de laserul cu He-Ne cu frecvența cuprinsă între 100—500 Hz, cu o putere între 0,25 și 5 mW/cm, cu timp de iradiere până la 10 msec. în regim continuu sau pulsant, ca și cea emisă de laserul cu semiconductori, generează fenomene de relaxare și activare biologică. Acest fenomen are efect benefic asupra cicatrizării prin activarea proliferării fibroblastelor.

Emisiile laserilor cu acțiune continuă de lungă durată, pot determina efecte proprii de inhibare a activității celulare.

LASERE ROMÂNEȘTI CU EFECTE FOTOBIOSTIMULANTE

Efectul fotobiostimulant se obține la densități energetice mici ($1-4 \text{ J/cm}^2$) așa cum sînt cele generate de laserele cu He-Ne (633 nm) și laserele cu semiconductori (850—904 nm). Radiația acestor tipuri de laser cu He-Ne de 4 mW utilizabile în fotobiostimularea cicatrizării absorbție a apei și hemoglobinei.

IFTAR — București, produce și comercializează, din anul 1989, lasere cu He-Ne de 4 mW utilizabile în fotostimularea cicatrizării în dermatologie, dar și în terapia reumatologică. Tipurile îmbunătățite recent sînt dotate cu posibilitatea de baleiere în mod automat de către raza laser, a suprafeței de tratat, prealabil selectată de medic.

ASPECTE PRIVIND FOTOBIOSTIMULAREA CICATRIZĂRII ULCERELOR CRONICE DE GAMBĂ CU LASERUL ROMÂNESC CU HE-NE

Un lot de 21 pacienți cu ulcere cronice de gambă au fost tratați după o schemă medicamentoasă standard utilizată în secția noastră pentru favorizarea cicatrizării, asociată cu fizioterapia cu laserul cu He-Ne.

Lotul a cuprins 16 cazuri cu ulcere cronice de gambă prin sindrom posttromboflebitic sau varice și 5 cu ulcere pe fond arterial.

Pentru fotobiostimularea cicatrizării s-a utilizat laserul cu He-Ne de 4 mW produs de IFTAR — București, în anul 1989. Laserul realizează iradieri cu suprafață maximă de 4 cm², efectuând pentru fiecare ulcer iradieri de 1 până la 4 cîmpuri, în raport cu suprafața ulcerului. Durata fiecărei iradieri a fost de 5 minute pentru fiecare cîmp, cînd au fost necesare cîmpuri multiple de iradiere și de 10 minute cînd dimensiunile ulcerului au permis utilizarea unui cîmp unic. Ritmul de iradiere a fost de 5 ședințe pe săptămîină. Numărul mediu de ședințe a fost de 30, cu variații cuprinse între 20 și 40 ședințe.

Efectul benefic asupra cicatrizării s-a constatat la aproximativ 80% din cazurile cu ulcere produse prin sindrom posttromboflebitic, avînd drept rezultat reducerea duratei tratamentului cu aproximativ 20%. Deosebit de sugestiv este cazul pacientului N. M. în vîrstă de 63 ani, care prezenta ulcere cronice simetrice, ambele gambe, cu dimensiuni sensibil egale. Ulcerul de la piciorul stîng a fost supus și fotobiostimulării prin laserul cu He-Ne. După 30 ședințe ulcerul de la gamba stîngă, tratat cu laserul cu He-Ne de 4 mW, s-a epitelizat complet, în timp ce ulcerul martor de la gamba dreaptă s-a epitelizat doar aproximativ 80%. Ulcerele cronice caloase, dispuse peri- sau supramaleolar, au fost mai puțin influențate, așa după cum demonstrează și cazul pacientei G.M. în vîrstă de 69 ani, la care după 40 ședințe de fizioterapie biostimulantă cu laserul cu He-Ne, epitelizarea s-a produs doar în proporție de 75—80%. Ulcerele cronice produse pe fond arterial au răspuns cel mai puțin fizioterapiei biostimulante cu laserul cu He-Ne. Din cele 5 cazuri, efectele favorabile foarte bune s-au înregistrat doar la un singur caz, unde epitelizarea s-a produs pe toată suprafața ulcerului după 50 ședințe de fizioterapie. La două cazuri, după 40 ședințe de terapie cu laserul cu He-Ne, epitelizarea a cuprins doar aproximativ 60% din suprafața inițială a ulcerului, iar în 2 cazuri epitelizarea a fost sub 40% din suprafața inițială a ulcerelor.

Suprainfecția bacteriană sau micotică a ulcerelor nu a fost influențată de terapia cu laserul cu He-Ne de 4 mW. A fost necesară sterilizarea ulcerelor prin terapie antibiotică și antimicotică în conformitate cu rezultatele antibiogrammei. După sterilizarea bacteriologică a ulcerelor, s-a constatat apariția țesutului de granulație cu epitelizarea accelerată. În unele cazuri, după sterilizarea bacteriologică, sub

influența fizioterapiei biostimulante s-a constatat apariția unui țesut de granulație exuberant. La pacienta C.E., în vîrstă de 72 ani, după sterilizarea bacteriologică și 15 ședințe de fizioterapie stimulantă a cicatrizării cu laserul cu He-Ne, s-a produs apariția unui bogat țesut de granulație.

Din studiile noastre anterioare, am constatat că după sterilizarea bacteriologică se produce în mod constant, o epitelizare accelerată, comparabilă cu cea constatată în studiul în care am utilizat și fotobiostimularea laser. Este dificil a se aprecia în ce măsură reducerea duratei de epitelizare a ulcerelor cronice tratate în acest lot, s-a datorat efectul terapiei de sterilizare bacteriologică și cît anume efectului fotobiostimulant indus de laserul cu He-Ne.

CONCLUZII

Bine fundamentat fiziopatologic, efectul biostimulant asupra cicatrizării a fost prezent la majoritatea pacienților cu ulcere cronice de gambă din lotul cercetat. Ulcerele pe fond posttromboflebitic sau varicos au prezentat cel mai bun răspuns cicatrizant. Dozele energetice totale aplicate cu laserul cu He-Ne de 4 W au fost variabile, în raport cu suprafața ulcerului, tipul său clinic și flora de supraînfecție.

Tipul de ulcer cronic de gambă este important, în sensul că ulcerale caloase și ulcerale pe fond arterial au răspuns mai puțin favorabil fotobiostimulării laser.

Fotobiostimularea cicatrizării ulcerelor cronice de gambă se constituie într-o terapie adjuvantă cu rol benefic, care îmbogățește paletela mijloacelor terapeutice de care dermatologul dispune în acest domeniu. Studii viitoare, pe loturi extinse, vor contribui la precizarea cu mai mare exactitate a locului acestei terapii în arsenalul terapeutic dermatologic și vor codifica terapia cu laser în dermatologie.

BIBLIOGRAFIE

1. DUMITRAS D. C.: Ce laseri folosim în medicină: în cercetări științifice și inginerie tehnologică, în domeniul laserilor IFTAR — București, 1984, p. 21—29.
2. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Efectul biostimulant al laserului He-Ne de 4 mW produs de IFTAR — București, asupra cicatrizării ulcerelor cronice de gambă, în: Laserii și Medicina, Acad. Rom., 1991, p. 141—143.
3. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Cicatrization stimulation of chronic ulcers of the leg by means of the 4 mW He-Ne laser. St. Cerc. Fiz., 1991, 43, 9—10, 561—564.
4. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Romanian lasers in dermatological therapy in Romania. Laser and Med., 1992.
5. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Utility of the 4 mW He-Ne laser in the adjuvant therapy of chronic ulcers of the leg. Laser and Med., 1992.
6. ROTTELEUR G., PIETTE F.: Lasers in dermatologie, în: Dubertre, J. Thérapeutique Dermatologique, Ed. Masson, Paris 1991, 863—868.
7. VASILIU V.: Interacțiunea radiației laser cu materia vie, în: Laserii și Medicina, Acad. Rom., 1991, 91—110.
8. VASILIU V.: Fotobiostimularea produsă prin radiația laser, în: Cercetări științifice și de inginerie tehnologică în domeniul laserilor IFTAR — București, 1989, 60—91.

Chirurgia neconvențională prin bisturiul laser cu CO₂ Bilas-10 în terapia dermatologică

I. NEDELCU, DANA-MIHAELA NEDELCU

Spitalul Militar Central — București, secția de dermatologie

Un lot de 497 de pacienți (346 cu afecțiuni tumorale cutanate benigne (veruci vulgare la mâini și plante, veruci periungghiale, veruci profuze ale feței, veruci seboreice, papiloame virale, nevi displazici, nevi papilomatoși pigmentari, condiloame peniene și perianale etc.) și 151 cu formațiuni tumorale cutanate maligne — (diferite forme clinice de epitelioame, spinocelulare și bazocelulare), au fost supuși chirurgiei neconvenționale prin laserul-bisturiu cu CO₂ de 10 W. Rezultatele estetice, durata epitelizării leziunilor restante fotovolatilizării laser și rata recidivelor au demonstrat că utilizarea laserului-bisturiu cu CO₂ de 10 W oferă o alternativă utilă în terapia afecțiunilor tumorale cutanate.

Sînt discutate mecanismele prin care efectele termic și fotochimic ale laserilor sînt utilizabile în chirurgie cutanată neconvențională laser. Sînt abordate problemele esențiale legate de selectivitatea și codificarea chirurgiei dermatologice cu diferite tipuri de laser.

Laserii sînt surse de radiație monocromatică, neionizantă, de înaltă coerență, intensitate și direcționalitate.

La impactul razelor laser cu țesutul biologic se produc o serie de efecte dintre care unele, precum cele termice, fotobiostimulante și fotochimice, au aplicații curente în medicină. Pielea, prin poziția sa particulară de graniță la nivelul relației organism-mediul, se pretează în condiții excelente aplicării terapeutice a efectelor laserilor, cu rezultate uneori impresionante.

ASPECTE FIZIOPATOLOGIE PRIVIND INTERACȚIUNEA LASER-ȚESUT BIOLOGIC VIU :

Efectul termic

La impactul radiației laser cu țesuturile o parte din raza laser este reflectată de interfața țesutului biologic iar cealaltă parte penetrează în țesut. Componenta reflectată, de mică importanță, are o direcție

variabilă, greu de anticipat, care poate constitui o sursă de expunere accidentală (gravitatea constă la atingerea accidentală a structurilor oculare ale personalului ajutor neprotejat prin ochelari).

Raza laser care a penetrat în țesut este supusă celor trei tipuri de fenomene fizice general valabile la interacțiunea oricărei radiații cu un corp :

a) refractarea de către regiunea superficială de separare a țesutului biologic ;

b) absorbția rapidă de moleculele țesutului lovite de raza laser cu creșterea rapidă și importantă a energiei acestora ;

c) difuzia și absorbția lentă și de mică intensitate de către moleculele din vecinătatea zonei străbătute de raza laser.

Uneori, în urma interacțiunii radiației laser cu diferite substanțe din țesutul biologic apar fascicule de energie cu frecvență dublă, situate în domeniul ultraviolet. Absorbția acestor fascicule cu frecvență dublă stimulează producerea de efecte fotochimice, excitații și ionizări celulare cu importante consecințe biologice.

În ultimă analiză, prin absorbția de către țesutul biologic a energiei razei unui laser cu putere mare, se produce ca efect principal o creștere bruscă a temperaturii locale.

În funcție de temperatura atinsă în țesuturi pot fi provocate două tipuri fundamentale de leziuni termice : coagularea, la creșteri ale temperaturii între 60 și 100 ° C și volatilizarea, la temperaturi superioare a 100 ° C.

— *Fotocoagularea* presupune denaturarea proteinelor tisulare în zona de impact direct a razei laser și atenuarea proceselor enzimatice și chiar alterarea mecanismului genetic, în zonele adiacente impactului direct a razei laser. Creșterea moderată a temperaturii în zona de penetrare a razei laser determină ruperea legăturilor chimice de tip Van der Waals din interiorul macromoleculelor celulare (citoplasmatică structurale etc.) care își pierd în mod ireversibil configurația sterică și funcționalitatea. Concomitent are loc alterarea membranelor celulare. Colagenul din pereții vaselor sanguine ; prin denaturare, determină contractarea pînă la obstruare a lumenului vascular și producerea homeostazei.

— *Fotovolatilizarea* este consecința absorbției unei cantități mari de energie în urma interacțiunii razei laser — țesut biologic. Producerea fotovolatilizării poate fi explicată prin intervenția unor mecanisme combinate fizico-mecanice și electronice. Apa tisulară (constituțională, interstițială și sanguină) aflată pe traiectul razei laser este trasformată în vapori. Vaporii, în tendința de ieșire din țesut, exercită presiuni puternice care au drept rezultat final dilacerarea acestuia. Concomitent, prin încălzirea locală puternică se produce denaturarea și topirea unor componente tisulare ceea ce favorizează ruperea țesutului. Prin dirijarea intensității și grosimei razei laser se obține o rupere ordonată a țesutului, deci o incizie laser.

La mecanismul fizico-mecanic de producere a inciziei laser se adaugă și un mecanism electroionic. Fasciculele laser au asociate câmpuri electromagnetice. Razele laser foarte puternice (10^9 — 10^{10} W/cm²) asociază câmpuri electromagnetice (10^7 — 10^8 W/cm) care, prin interacțiunea cu țesuturile vii, determină ruperea legăturilor moleculare și atomice cu generarea de electroni și radicali liberi. Electronii liberi sînt accelerați secundar în câmpul fascicolului laser și prin, ciocnirea cu moleculele țesutului generează noi ionizări. Ca urmare a agresivității radicalilor liberi structura și compoziția tisulară este modificată.

Efectul fotochimic

Presupune administrarea prealabilă utilizării razei laser a unui cromatofor care se concentrează relativ în leziunea ce va fi tratată. Cromatoforul favorizează absorbția de către leziune a razei laser. Dintre substanțele cu rol cromatofor sau impus în practica terapeutică două: aordina-orange și îndeosebi hematoporfirina. După administrarea intravenoasă aceste substanțe cromatofore se concentrează în leziunile tumorale cutanate, sensibilizîndu-le la raza de culoare roșie, cu lungimea de undă de 635 ± 6 nm a unui laser cu colorant, cu frecvență variabilă.

Fenomenul este posibil deoarece țesutul interstițial tumoral este diferit de cel al țesutului normal. Colagenul sintetizat de celulele tumorale leagă cea mai mare parte din agentul cromatofor sensibilizat, comparativ cu colagenul țesuturilor normale. Concentrația de oxigen este mai scăzută în țesuturile tumorale. În timpul terapiei laser se produce fenomenul fotodinamic care are drept rezultat distrugerea selectivă a celulelor tumorale fragilizate de deficitul de oxigen. Ischemia rezultată din distrugerea vasculară produsă de acțiunea razei laser după administrarea cromatoforului pare a juca un rol important în moartea celulelor tumorale.

Rezultatul general al efectului fotodinamic-fotochimic în terapia cu laser a tumorilor cutanate, este aparent paradoxal, deoarece s-a constatat că supunerea celulelor tumorale acțiunii razei laser, fără administrarea prealabilă a cromatoforului, nu numai că nu distruge celulele tumorale, dar chiar le favorizează dezvoltarea. În același experiment, cu aceleași tipuri de celule tumorale, la asocierea hematoporfirinei cu efect de cromatofor fotosensibilizant a generat distrugerea celulelor tumorale.

Efectul fotobiostimulant. Va fi discutat într-o lucrare separată.

LASERE ROMÂNEȘTI CU EFECTE TERMICE APLICABILE ÎN TERAPIA DERMATOLOGICĂ

- *Laserul cu CO₂* cu putere medie de 5—1000 W. Are radiație în domeniul infraroșu, cu emisie în undă continuă, fără circulație de gaz. Energia mare pe care o transportă raza laserului cu CO₂ permite utilizarea acestuia pentru fotovolatilizarea țesuturilor în care creează incizii asemănătoare cu cele generate de un bisturiu. Laserul cu CO₂ este cunoscut sub numele de laser — bisturiu. Prototipul românesc al laserilor-bisturiu cu CO₂ este laserul BILAS—10. Raza-bisturiu a laserului CO₂, care este invizibilă este ghidată de o rază vizibilă, de cu-

loare portocalie, a unui laser cu He-Ne, încorporat laserului-bisturiu cu CO₂ BILAS—10.

- *Laserul cu Argon*, cu circulație de gaz și semiînchis, emite în domeniul verde-albastru (488—515 nm) cu puteri de 0,5—5 W. Produce o fotocoagulare tisulară benefică în terapia oftalmologică, iar în dermatologie în terapia hemangioamelor.

- *Laserul cu YAG-Neodim* (YAG-Nd) emite în infraroșu apropiat 914—1350 nm, fie discontinuu cu frecvența de descărcare foarte mare și energii de megawați, fie în undă continuă cu puteri de ordinul waților. Produce incizii fine și adânci.

- *Laserii cu coloranți organici pompați cu laseri cu azot* permit obținerea de radiații laser în spectrul vizibil, deosebit de utile în terapia tumorilor cutanate prin efectul fotochimic generat după administrarea prealabilă a unui cromatofor.

SELECTIVITATEA ȘI INDUCȚIILE UTILIZĂRII EFECTULUI TERMIC AL LASERILOR ÎN DERMATOLOGIE

Prin selectivitate în terapia laser înțelegem utilizarea tipului de laser cu calități funcționale optime pentru tratarea unui anumit tip de leziune cutanată. Problema selectivității este deosebit de importantă pentru ca prescrierea utilizării unui anumit tip de laser pentru terapia unei leziuni cutanate, pentru care acel laser nu a fost conceput; nu are alt rezultat decât compromiterea tehnicii terapeutice.

Analiza datelor din literatură privitoare la indicațiile utilizării efectului termic al laserilor în dermatologie arată o divizare a acestora în indicații majore și indicații discutabile.

O indicație majoră pentru acțiunea fotocoagulară a laserilor o constituie terapia hemangioamelor plane, a keratoangiodisplaziilor, a stelutei vasculare, a telangiectaziilor esențiale din acnee rozacee și sclerodermie, a cuperozei, a bolii Rendu-Osler cutaneo-mucoase, a angicamelor stelate, a angioamelor serpiginose, a angiokeratoamelor de talie mică, angiofibroamelor sclerozei tuberoase Bourneville, a rinofimiei, a petelor rubinii, a nasului roșu după rinoplastie și telangiectaziilor secundare radiodermitelor.

Laserul cel mai adecvat pentru terapia acestor leziuni vasculare este laserul cu argon ionizat cu raza de culoare verde, cu lungimea de undă de 488 sau 514,4 nm. Acest tip de laser este acreditat cu rezultate foarte bune (dispariția completă a leziunilor, fără cicatrice) în 50—80% din cazuri.

Alte tipuri de lasere au fost încercate în terapia acestor leziuni, cu rezultate mai puțin convingătoare, precum: laserele cu CO₂ cu $\lambda = 10.600$ nm, YAG—Nd cu $\lambda = 1060$ nm, cu rubin pulsant, lasere pulsante cu coloranți cu $\lambda = 577$ nm și pulsații de 320 ns, lasere cu colorant cu emisie continuă cu $\lambda = 540$ nm.

Fotovolatilizarea tumorilor cutanate benigne (veruci profunze, veruci plane ale feței, verucoame gigante, veruci seboreice, papiloame ruci plane ale feței, verucoame gigante, veruci seboreice, papiloame lulare spinocelulare și îndeosebi melanomul malign) reprezintă indicații majore pentru terapia prin laserul cu CO₂.

Leziunile precanceroase, ca de exemplu boala Bowen a mucoaselor genitale, cu leziuni întinse, multicentrice, leucoplaziile mucoaselor în care tratamentul chirurgical este dificil de executat sau contraindicat reprezintă tot atâtea indicații pentru fotovolatilizarea cu laserul cu CO₂.

Fotoexcizia botriomicoamelor voluminoase și hemoragice s-ar preta la utilizarea laserelor cu YAG-Nd sau cu argon, iar condiloamele acuminat-gigante sau profuze s-ar preta la fotovolatilizarea prin laserul cu CO₂.

Indicațiile discutabile ale efectului termic al laserelor se referă la distrugerea petelor melanice, a lentigo-ului buco-labial, a nevilor nevocelulari, a melanozei Dubreuilh, a leziunilor preepiteliomatoase (fără discernămint), a tatuajelor, a xantelasmelor, a fibroamelor, unde se pare că rezultatele nu sînt superioare celor obținute prin metodele clasice.

Teoretic, fotoexcizia cu laserul, comparativ cu bisturiul cu lamă, determină stricăciuni tisulare mai mari (carbonizează marginile plăgii), dar ar fi însoțită de hemostază perfectă, ceea ce ar reduce la minimum riscul diseminării metastazice, îndeosebi a mamelonului malign. Fotoexcizia cu laserul ar determina o cicatrizare identică cu cea care se produce prin excizia cu bisturiul obișnuit cu lamă metalică. Față de bisturiul electric, prin excizia laser distrugerile sînt mai mici, riscul de cicatrice hepertrofică apare mai redus, iar sutura este posibilă fenomenele dureroase și edemul postoperator sînt mult mai reduse iar asepsia este perfectă, deoarece carbonizarea este și bactericidă.

ASPECTE PRIVIND FOTOVOLATILIZAREA PRIN LASERUL-BISTURIU CU CO₂ BILAS—10

Am folosit în tratamentul diferitelor suferințe cutanate un laser-bisturiu cu CO₂ (BILAS—10), produs de IFTAR — București, în anul 1989. Am tratat 497 pacienți cu afecțiuni tumorale benigne și maligne. 346 pacienți au prezentat formațiuni cutanate tumorale benigne iar 151 pacienți au prezentat formațiuni cutanate tumorale maligne.

În primul grup, al formațiunilor cutanate benigne au fost incluși :

- 45 pacienți cu veruci vulgare plantare, 71 cu veruci vulgare ale mîinilor, 26 cazuri de veruci periungchiale localizate la mîini sau la picioare, 17 subiecți cu veruci plane profuze ale feței, 46 cazuri cu papiloame virale situate în regiunea gîtului și axilelor, 39 cu veruci seboreice, 71 noevi displazici, 17 noevi pigmentari papilomatoși sistematizați. 4 cazuri cu melanoza Dubreuilh, 1 fibromiom al mucoasei jugale și 9 cazuri cu vegetații peniene și perianale.

Dintre cei 151 pacienți cu formațiuni tumorale cutanate maligne 70 au prezentat diferite forme de epiteliome bazocelulare (21 nodulare, 22 nodular-pigmentate, 13 perlat-ulcerate, 2 ulcus radeus gigante, 12 epiteliome pagetoide), iar 81 epiteliome spinocelulare.

Fotovolatilizarea tumorilor cutanate s-a practicat după anestezia prealabilă, locală, cu xilină 2%, la 379 pacienți (toți cei 151 pacienți cu epiteliome și 221 dintre cei cu formațiuni tumorale cutanate benigne).

Verucile vulgare plantare și ale miinilor fotovolatilizate cu laserul-bisturiu cu CO_2 BILAS—10, după anestezie locală, s-au vindecat rapid; în medie într-un timp mai scurt cu 30% față de durată necesară vindecării după electrocoagulare (fig. 1, 2, 3). În majoritatea ca-

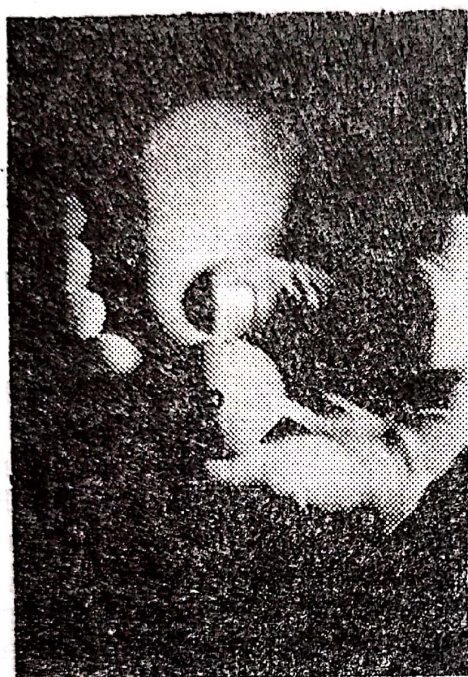


Fig. 1. Veruci digitale în timpul fotovolatilizării (fără anestezie).

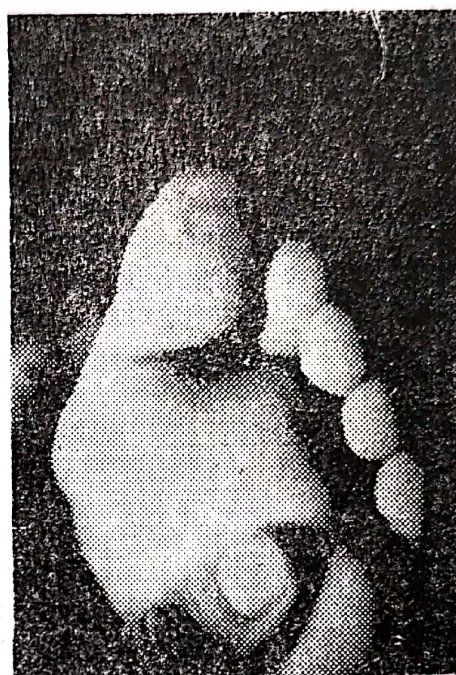


Fig. 2. Veruci digitale la sfârșitul ședinței de fotovolatilizare.

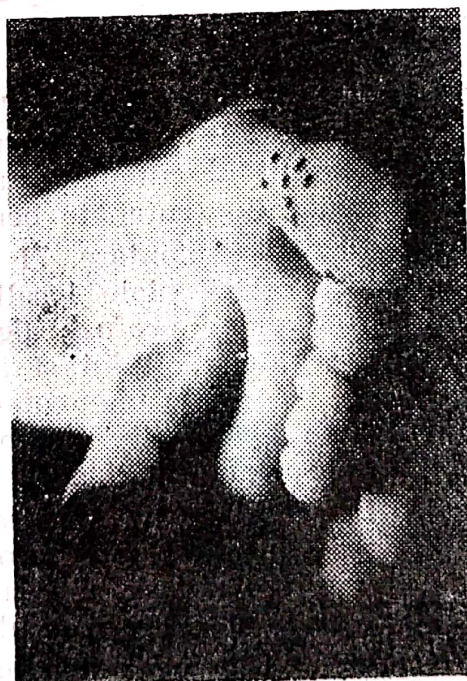


Fig. 3. Rezultatul la 3 săptămâni după fotovolatilizare laser.

zurilor nu au fost necesare pansamente postterapeutice ceea ce a crescut mult gradul de confort al tratamentului. La doi pacienți la care s-a practicat fotovolatilizarea fără anestezie prealabilă cicatrizarea s-a produs într-un timp redus cu pînă la 40% față de cel din electrocoagulare, dar la aproximativ 50% dintre aceste cazuri s-au produs recidive care au impus reintervenția cu anestezie cu xilină 2%.

Verucile vulgare periunghiale au necesitat anestezie, în mod obligator, regiunea fiind foarte bine înervată și deci cu o sensibilitate dureroasă locală crescută. În 30% din cazuri s-au înregistrat recidive care au obligat la intervenții mai ample cu sacrificarea parțială a lamei unghiale.

Verucile plane profuze ale feței au fost fotovolatilizate fără anestezie. Durerea a fost mai redusă decît în cazul electrodistricției, ca urmare a utilizării unei emisii laser foarte scurte (0,1 secunde). Cicatrizarea s-a produs într-un interval de timp comparativ ca lungime, cu cel necesitat după electrodistricție. Rezultatele estetice au fost la un caz mai slabe decît în cazul utilizării electrocauterului.

Pentru papiloamele virale ale gîtului și regiunii axilare, fotovolatilitatea laser nu a necesitat anestezie. Epitelizarea s-a produs într-un timp cu aproximativ 30% mai scurt decît în cazul electrodistricției, iar rezultatele estetice au fost foarte bune. Același rezultat s-a obținut și pentru verucile seboreice, deși pentru unele cazuri am practicat anestezia prealabilă cu xilină 2%.

Naevii pigmentari papilomatoși, naevii pigmentari displazici și fibromioamele mucoasei jugale după fotovolatilizarea laser s-au epitelizat mai rapid decît după electrodistricție. Anestezia prealabilă și pansamentele ulterioare fotovolatilizării au fost necesare doar la un număr de cazuri. Rezultatele estetice au fost mulțumitoare (fig. 4, 5).



Fig. 4. Naev pigmentar papilomatos, înainte de fotovolatilizare laser.



Fig. 5. Naevul din figura 4 la 10 zile după fotovolatilizare (fără pansamente).

Rezultatul încercării de utilizare a bisturiului laser CO₂ BILAS-10 pentru fotovolatilizarea vegetațiilor peniene și perianale a constituit o surpriză. Vegetațiile fiind tumorete intens vascularizate necesită o tehnică de abordare care să permită o hemostază convenabilă. Lăserul-bisturiu cu putere de 10 W BILAS-10 s-a constatat a nu fi suficient



Fig. 6. Epiteliom bazocelular nodular la vârful nasului și perlat ulcerat la obrazul drept, înainte de fotovolatilizare laser.

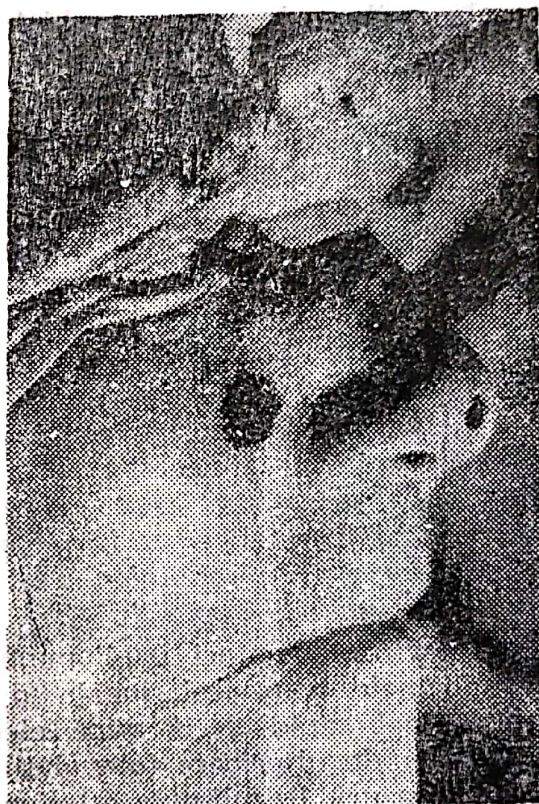


Fig. 7. Același caz din figura 6, după fotovolatilizare. Hemoragie în pînă pe suprafața epiteliomului fotovolatilizat de la obrazul drept.

de puternic pentru a produce gradul de hemostază necesar tratării acestui tip de leziuni. În general, atunci când dimensiunile vegetațiilor sînt mai mari de 1—3 mm laserul-bisturiu CO₂ BILAS-10 este ineficace pentru a obține o hemostază convenabilă.

În cazul epiteliomelor bazocelulare nodulare, nodulare pigmentare și păgetoide, de dimensiuni mici și medii (sau chiar mari pentru cele păgetoide) fotovolatilizarea s-a practicat în condiții foarte bune. Nu s-au putut recolta fragmente pentru examenul histologic decît prin practicarea prealabilă a unei biopsii prin utilizarea unei metode sîngerinde, clasice. Epitalizarea s-a produs într-un interval de timp mai scurt cu aproximativ 15% față de cel necesar în cazul electrocoagularii. Cicatricile au fost suple și estetice. În intervalul mediu de supraveghere postterapeutică de 18 luni am constatat recidiva doar la 2 cazuri de epiteliome bazo-celulare nodulare.

Epitelioamele bazocelulare perlat ulcerat și forma de ulcus rodens au beneficiat mai puțin de fotovolatilizarea cu bisturiul-laser cu CO₂ BILAS-10. Vascularizația bogată a acestor tumori, a generat la un moment dat (îndeosebi cînd s-au atins zonele profunde ale tumorilor), hemoragii în pînă greu de stăpîni cu laserul cu CO₂ de 10 W. La 3 cazuri aceste hemoragii ne-au obligat să renunțăm la fotovolatilizarea laser și să finalizăm intervenția chirurgicală prin utilizarea electrocauterului dotat cu o putere hemostatică mult mai mare (fig. 6, 7). Este posibil ca un laser-bisturiu cu CO₂ cu o putere mai mare decît a bisturiului BILAS-10 să înlăture acest neajuns.

Epitelioamele bazocelulare perlat ulcerat și forma de ulcus rodens locală cu xilină 10%, cu rezultate estetice bune. Cicatrizarea a fost mai rapidă cu 15—20% decît după electrocoagulare. Epitelioamele spinocelulare gradul I, forma clinică de corn cutanat, au permis fotoexcizia leziunii cu prelevarea fragmentelor tumorale pentru examen histopatologic (fig. 8, 9).



Fig. 8. Corn cutanat în regiunea cervicală anterioară, în timpul fotoexciziei laser.



Fig. 9. Aspectul imediat după fotoexcizia cornului cutanat de la pacienta din figura 8.

CONCLUZII

Utilizarea laserilor în terapia dermatologică oferă o alternativă utilă pentru tratamentul afecțiunilor cutanate tumorale. Laserul-bisturiu cu CO₂ BILAS-10, produs de IFTAR-București, este utilizabil cu rezultate bune în terapia tumorilor cutanate. Fotovolatilizarea este metoda de elecție pe care o permite instrumentul. În condiții particulare se poate practica și fotoexcizia lezională cu obținerea de piese apte de a fi supuse examenului anatomopatologic.

Fotovolatilizarea se poate practica și fără anestezie locală, dar cu risc crescut de recidivă. În majoritatea cazurilor după fotovolatilizare nu este necesară practicarea pe pansamente, fapt ce conferă un grad sporit de confort pacientului. Calitatea cicatrizării și rezultatele cosmetice sînt bune.

Tumorile bogat vascularizate nu se pretează la terapia cu laserul-bisturiu cu CO₂ BILAS-10 care are o putere prea mică pentru a produce o hemostază convenabilă.

Creșterea numărului de cazuri și utilizarea și a altor puteri energetice vor stabili mai precis rolul și locul terapiei neconvenționale prin laserul-bisturiu cu CO₂ în dermatologie.

BIBLIOGRAFIE

1. ARNDT K. A.: Argon laser therapy of small cutaneous vascular lesions, *Ach. Dermatol.*, 1982, 118, 220—224.
2. DIMA V. F., VASILIU V.: Cercetări privind efectele radiațiilor emise de laseri în cancerul cutanat (investigații în vitro și în vivo), în: *Laserii și medicina* 1991, 268—295.
3. DIXON J.A., GILBERTSON J.J.: Argon and Nd YAG laser therapy of dark nodular part wine stains in older patients. *Laser. Surg. Med.*, 1986, 6, 5—11.
4. DUMITRASCU C.: Ce laseri folosim în medicină, în: *Cercetări științifice și inginerie tehnologică în domeniul laserilor*: IFTAR-București, 1989, 21—29.
5. KRYBER-BAGGESEN N., LARSEN J.F., PEDERSEN P.H.: CO₂ laser treatment of condylomata acuminata. *Acta Obstret. Gynecol.*, 1984, 63, 341—343.
6. MAC BURNNEY E.I., ROSEN D.A.: Carbon dioxide laser treatment of verrucol vulgaris. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 1984, 10, 45—48.
7. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Tratamentul tumorilor maligne ale pielii cu bisturiul-laser CO₂ BILAS-10, în: *Laserii și medicina*, Acad. Rom., 1991, 155—161.
8. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Laserul-bisturiu cu CO₂ BILAS-10, în tratamentul tumorilor benigne cutanate, în: *Laserii și medicina*, Acad. Rom., 1991, 184—188.
9. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Results of photovolatilization of benign skin tumours by the Bilas-10 laser bistury. *St. Cerc. Fiz.*, 1991, 43, 9—10, 539—542.
10. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Utility of the Bilas 10-CO₂ laser bistury in the treatment of malignant skin tumors. *St. Cerc Fiz.*, 1991, 43, 9—10, 539—546.
11. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: Use of romanian CO₂ laser bistury in the treatment of benign and malignant cutaneous tumours, în: *Laser and med.*, 1992.
12. NEDELCU I., NEDELCU DANA-MIHAELA: The Roumanian laser in dermatological therapy in Romania, în: *Lasers and Med.*, 1992.
13. ROTELEUR G., PIETTE F.: Lasers en dermatologie, în: Dubertret L. *Thérapeutique Dermatologique*. Ed. Masson-Paris, 1991, 863—868.
14. VASILIU V.: Interacțiunea radiațiilor laser cu materia vie, în: *Laserii și medicina*, Acad. Rom., 1991, 91—110.

FAPTE CLINICE*

Tuberculoză cutanată rarisimă: complex primar genital masculin

N. MAIER, G. PETRESCU, M. SIRBU

(Clinica Dermatologică și Ftiziologică — Universitatea de Medicină și Farmacie
Cluj-Napoca)

— REZUMAT —

Autorii prezintă un caz de tuberculoză primară genitală la un adult tânăr, partener al unei bolnave de tuberculoză pulmonară minimă cu diseminare atipică migratorie (leziuni genitale, — dovedite prin sterilitate, și meningiale, — BK prezent în LCR) cu mecanism de contagiune veneriană și evoluție favorabilă, ambele cazuri vindecate și observate timp de 25 ani, perioadă în care sterilitatea s-a dovedit ireversibilă.

Primoinfecția genitală masculină contractată prin contact sexual cu o parteneră tuberculoasă este atât de rar întâlnită și descrisă, încât unii autori contestă această posibilitate de contagiune.

Cazul pe care-l vom descrie, apărut în cadrul unui tânăr cuplu matrimonial, aduce însă argumente destul de temeinice pentru a admite totuși și această rarisimă posibilitate de infecție tuberculoasă primară.

OBS. 1. P. Irina 21 ani, căsătorită la 21 ani (RBW neg., INT) se internează cu semne de meningită tuberculoasă, confirmată bacteriologic prin examenul cito-umoral și bacteriologic al LCR (Bacili Koch puși în evidență prin inoculare la cobai).

Imaginea radiologică pulmonară pune în evidență o leziune minimă cazeoasă situată subclavicular stîng, fără calcifieri hilare, iar ginecologic prezintă o metroanexită cronică neproductivă de secreții (TRC ?). Sub tratament tuberculostatic (IZONIAZIDĂ — STREPTOMICINĂ — PAȘ+ACTH) cazul evoluează favorabil pe parcursul celor 7 luni de internare, cu continuarea prescripției terapeutice pînă la un an cînd se continuă numai o monoterapie de un semestru (INH), obținindu-se vindecarea definitivă sub raport neuropsihic și pulmonar, normalizarea LCR, cu o vagă cefalee intermitentă dispărută în următorii 2 ani. Persistă însă o sterilitate, cu cicluri menstruale normale și semne

* Lucrările inserate în rubrica „Fapte clinice” au fost prezentate la Confătuirea Anuală de Dermatologie, Timișoara, octombrie 1992..

de anexită dreaptă, cu formațiune chistică, operată după 2 ani în provincie, fără practicarea examenului histopatologic.

Urmărirea clinică semestrială, apoi anuală și cincinală pe o perioadă de 22 ani, timp în care vindecarea tuberculozei și persistența sterilității s-au dovedit definitive, în ciuda diferitelor proceduri terapeutice și exploratorii (nu a acceptat pneumosaiinx).

OBS. 2. P. Bela, 25 ani, zidar, soț al pacientei (RBW neg. și ITN la căsătorie).

Cu 2 luni înainte de apariția simptomelor de impregnație bacilară a soției sale, observă în regiunea inghinală stângă o tumoretă care crește treptat, cu lejeră durere, pînă la mărimea unei nuci, pe fondul unei stări generale alterate (astenie, pierdere ponderal, 37%), apărînd în paralel 2 ulceratii pe fața inferioară a corpului penian, în imediata apropiere a șanțului prepuțial de mărimea unor boabe de fasole.

Biopsie ganglionară inghinală: tuberculoză cazeoasă tipică cu reacție proliferativă.

Se instituie tratament tuberculostatic adecvat ca și în cazul soției, sub care se observă după 5—6 săptămîni, deterjarea ulceratiilor, vindecarea tumefierii inghinale odată cu dispariția semnelor de intoxicație bacilară.

După 12 luni de tratament se remarcă o vindecare definitivă, cu regresia cicatricială a leziunilor ușor denivelată, fără retracție de organ și cu păstrarea integrală a capacității sexuale.

Urmărirea în paralel a acestui cuplu pe o durată de 25 de ani, confirmă starea de sărăcie a celor doi parteneri, exceptînd sterilitatea de procreație, considerată de etiologie lezională, bacilară, în cadrul unui sindrom posttuberculos genital feminin, (sechele obliterante tuboanexiale pe fondul de granulie preexistentă).

COMENTARII

Prezentarea numai după un sfert de secol a acestui caz, în cadrul cuplului conjugal, se datorează observației prelungite a sterilității acestei perechi, care pledează pentru componenta feminină a acesteia, cauzate mult probabil de tuberculoza genitală preexistentă, aparentă sursă de contagiune pentru soț.

De altfel, dată fiind și leziunea minimă pulmonară, urmărită în timp și după vindecarea acesteia, pe toate clișeele pacientei, se impune considerația că primul caz de îmbolnăvire a fost partenera, primoinfecția acesteia producîndu-se pe cale respiratorie (deși lipsesc calcifierile pulmonare și hilare, probabil datorită chimioterapiei specifice începute din timp), fără a se exclude calea digestivă (consumatoare de lapte în diverse deplasări profesionale cu soțul). Fazei de primoinfecție ocultă i-a urmat o diseminare atipică, cu leziuni meningo-genitale, cu eliberare de germeni în sângele menstrual și stagnarea acestora în secrețiile vaginale.

Contactul sexual al tinărului cuplu în condițiile rustice a unei igieni deficitare, a putut favoriza grefarea micobacteriilor tuberculoase pe organul genital masculin la nivelul descris.

O altă sursă exogenă de contaminare se poate exclude prin următoarele argumente :

a) Partenerul masculin nu a prezentat leziuni cutanate peniene preexistente care să se fi contaminat de la o altă sursă propice acestei porți de intrare, — inexistente de altfel.

b) Același partener și cuplu în ansamblul au o formație morală și religioasă profund favorabile unei fidelități conjugale, excluzându-se, afirmativ, posibilitatea unei alte partenere.

De altfel, în ciuda sterilității sale, cuplul a rămas unit pînă la ultimul control făcut la 25 de ani după încheierea tratamentului și prezintă aceeași garanție de stabilitate și în viitor.

În consecință, transmisiunea sexuală a tuberculozei DE LA O FEMEIE bacilară în fază de diseminare atipică cu prinderea organelor genitale, odată cu alte organe interesate în aceeași etiologie (plămîn, meninge), LA BĂRBAT, în condițiile unei vieți sexuale, condiționată fiziologic de vîrsta tînără a unui cuplu fidel, ni se pare posibilă și, în modul demonstrat, foarte probabilă, iar prin excluderea celorlalte mecanisme de infecție, argumentarea devine peremptorie.

În literatura de specialitate, locul primoinfecției genitale masculine se menționează la capitolul contagiunii extrarrespiratorii, — transcutanate, subliniindu-se raritatea excepțională a acesteia (Z. BARBU).

Se cunosc totuși foarte rare cazuri de tuberculoză primară genitală la acest sex, la vîrsta sugarului, după circumcizia rituală. Hemoragia locală cedează de regulă spontan, dar uneori fiind prelungită, este stăvilită prin includerea zonei sîngerînde în cavitatea bucală a operatorului. În caz că acesta este un tuberculos pulmonar contagios, afecțiunea primară se grefează pe locul circumciziei prin contaminarea plăgii cu secrețiile sale bacilifere bronșice și salivare. (LIDMAN, 1883, — citat de NASTA).

De asemenea, în tratatul său de fiziologie infantilă, LOWIS (1947) menționează pe ultimul loc contagiunea pe cale genitală, aproape totdeauna veneriană.

În concluzie cazul nostru de complex primar genito-inghinal masculin dovedit clinic și histo-patologic, cu răspuns la tratamentul etiotrop, are drept sursă de contagiune partenera sa de viață conjugală, purtătoare de leziuni bacilare diseminate (pulmonare, meningiale, genitale), boala fiind transmisă prin mecanismul venerian banal.

Vindecarea ambilor parteneri prin chimioterapie specifică cu prețul sterilității feminine definitive, pledează pentru complexitatea și curabilitatea leziunilor existente la acest cuplu, toate de aceeași etiologie și mecanism conjugal de transmisie.

BIBLIOGRAFIE

1. BARBU ZENO : Tuberculoza primară în tratatul Fiziologie (sub redacția V. MOISESCU) Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977, pag. 178.
2. LOWIS PIERRE : Fiziologie infantile. Edition Medicale Flammarion, Paris, 1947, pag. 47.
3. NASTA MARIUS : Patologia generală a tuberculozei în Fiziologie tratat, Ed. de stat, 1952, pag. 46.

Sindromul Sharp localizat: o certitudine clinică

V. FEIER, C. SOLOVAN, PERSA CHIȚULECU, DANIELA RADIVOI,
PATRICIA CRISTUDOR

(Clinica dermatologică Timișoara)

Entitățile clinice ale bolilor țesutului conjunctiv se întrepătrund de multe ori și în grade variate. Unele din aceste amalgamuri (tablouri clinice) se pot repeta cu o anume frecvență încît unui autori (Sharp și Anderson 1972) au reușit să delimiteze anumite entități ca de exemplu boala mixtă a țesutului conjunctiv (BMTC). BMTC afectează preferențial sexul feminin și se manifestă prin trăsături ale artritei reumatoide, LES, dermatomiozitei și sclerodermiei care nu sînt prezente si multan ci se dezvoltă în timp, unele putînd avea caracter tranzitor. Serologic se evidențiază anticorpi antinucleari (AAN) de tip pătât corespunzători unui antigen extractabil nuclear (AEN) ce pare a fi o ribonucleoproteină (RNP). Răspunsul la cōrticoterapie este favorabil (mai puțin modificările sclerodermice ca și cele pulmonare asociate). Pacienții trebuie monitorizați atent în vederea surprinderii altor afecțiuni viscerale (pleurezie, miozită, meningita aseptică, pericardita, artrita etc.).

În acest context al întrepătrunderii unor boli ale țesutului conjunctiv, noi semnalăm patru cazuri de colagenoze localizate care în evoluție au dezvoltat tipuri de leziuni ale unei alte colagenoze încît ne-am pus întrebarea dacă nu sîntem în fața unei RMTC localizată?

PREZENTARE DE CAZURI

CAZUL I. M.D. în vîrstă de 21 ani, se internează în clinica Dermatologică Timișoara, în februarie 1992 (F0605) pentru o erupție cutanată eritemato-scuamoasă, ușor infiltrată, roșie violacee localizată la nivelul obrazului stîng și a nasului, plăgi alopecice atrofocatriciale aderente, scleroase cu hiperkeratoză foliculară în regiunea pielii păroase a capului și atrofia bulei grăsoase a lui Bichat predominant hemifacial drept. Erupția debutează în jurul vîrstei de 12 ani printr-o leziune localizată la nivelul priamidei nazale și a vertexului iar după aproximativ 4—5 ani încep să apară plăci noi la nivelul pomeților, brațului stîng și p.p. a capului. Bolnava a fost internată în spitalul de Dermato-Venerologie Arad unde s-a stabilit dg. de Lupus eritematos

cronic (confirmat și prin ex. histopatologic) instituindu-se un tratament cu hidroxiclороchin, prednison și infiltrații locale pe care bolnava le efectuează periodic. De aproximativ un an apare atrofia obrajilor, mai exprimată în dreapta, motiv pentru care se internează în clinica noastră. Nimic deosebit de reținut din antecedente personale. Examenul clinic nu evidențiază alte suferințe din partea altor organe sau sisteme, cu excepția unei slabe reprezentări a țesutului celular subcutanat.

Din probele biologice reținem: o ușoară anemie ($Hb = 12,5 \text{ g\%}$) leucopenie de 3600, o creștere a VSH-ului (42 mm/h), hipalbuminemie (48%) cu hiper-alfa 2 și gama-globulinemie (24%), CIC de 60 UF, FN de 284 microg/ml, TgM = 360 UI. Celule lupice absente și AAN negativ; IDR la PPD = 22 mm/PIII; radiografia toracoabdominală de aspect normal, ca și ecografia abdominală. Rare focare cronice ORL sau stomatologice.

Aspectul histopatologic pe fragmentele prelevate prin biopsie din p.p. a capului evidențiază o hiperkeratoză ortokeratozică cu formare de dopuri cornoase foliculare, cu atrofia epidermului și ștergerea reliefului papilar; în dermul superficial infiltrat inflamator cronic format din limfocite, histiocite, fibroblaști, iar în dermul mijlociu omogenizarea fibrelor de collagen cu perturbarea arhitecturii fibrelor. Tabloul histopatologic de lupus eritematos.

Pe perioada internării s-a instituit un tratament general cu prednison 60 mg/zi, vit. B6, E, iar local unguente cu hidrocortizon acetat și locacorten. Bolnava a părăsit spitalul cu recomandarea de a continua tratamentul indicat.

CAZUL 2. Bolnava V.S., în vîrstă de 55 de ani, prezintă în urmă cu 14—16 ani dureri la nivelul articulației coxo-femorale drepte și mai apoi la nivelul articulației umărului drept, dureri pentru care bolnava se internează la Spitalul Lugoj unde se pune dg. de artroză coxofemurală și scapulo-humerală și urmează tratament medicamentos antiinflamator și balnear. Evoluția este însă nefavorabilă cu senzație de slăbiciune la nivelul membrelor, dureri la nivelul articulațiilor mari cu limitarea capacității funcționale; întrucît apar zone de atrofie a țesutului adipos în regiunea articulațiilor coxo-femorale dr. și scapulo-humerală dr., precum și zone de atrofie a tegumentului frunții, pacienta se internează în clinica noastră în anul 1988. Din antecedentele personale patologice reținem insuficiența venoasă cronică a membrelor inferioare cu tromboflebită profundă, colecist septat cu colecistopatie cr. diskinetică, enterocolopatie cr., hernie inghinală stg. cistorectocel, cistită cr., tinea pedis manum et unguium.

Din examenul clinic general am reținut: țesutul celular subcutanat în exces: alгии articulare accentuate la mobilizare asociate cu cracmente; vene proeminente cu traiect sinuos turgescențe la membrele inferioare: examenul local evidențiază în regiunea artic. scapulo-humerală dr. și coxofemurală dr. două zone rotunde ovalare cu diametrul de 6—7 cm, cu atrofie tegumentară și a țesutului adipos de aspect sclerodermiform, dur. Durere intensă cu limitarea capacității funcționale la nivelul articulațiilor subiacente. Atrofie tegumentară discretă sub forma de bandă

la nivelul frunții, la aproximativ un cm sub liziera p.p. a capului. La nivelul bolții plantare, precum și în spațiile sub-și-interdigitale plantare plăci eritematoscuamoase bine delimitate, pruriginoase cu fisuri sîngerinde dureroase interdigital : unghii îngroșate, opace cu depozit subunghial.

Din investigațiile de laborator am reținut ca patologic : alfa-anti-tripsina = 208 mg%, CIC = 7 OUF, FN = 300 microg/ml și AAN pozitiv ; filamente miceliene prezente din unghie ; celule lupice absente și celelalte analize de laborator în limite fizioloice.

Din investigațiile paraclinice reținem : bariu pasaj și urmărire la 24 h arată cadru colic omogen opaciat cu bariu, haustrații adînci pe transvers și 1/2 proximală a decendentului cu aspect septic în 1/2 distal a decendentului, ecogra în abdominală arată o ușoară hepatomegalie, VB cu sept infundicular, nelocuită, pancreas cu ecogenitate crescută ; examenul neurologic evidențiază amiotrofii în jurul artic. afectate ; EMG pe mușchiul deltoid și gluteus major : la nivelul m. deltoid dr. repaus fără activitate bioelectrică, contracție de aspect variabil regional pe fond în general hipovoltat, amplitudine diferită în raport cu zona, cu diferențe de peste 200 ori, aspect mozaicat de tip miozitic interstițial ; examenul histopatologic : atrofia epitelului malpighian cu microvascularita obstructivă prin hiperplazia celulelor endoteliale, fragment cutanat fără derm prezent cu discret infiltrat rotundo-celular perivascular. A urmat tratament cu Prednison 50 mg/zi și lipidol ultra fluid 2 x 10 ml/ședință. Evoluția este cronică, discretă favorabilă în sensul ameliorării durerilor și a capacității funcționale a articulatorului afectate, leziunile cutanate se extind lent atît în suprafața cît și în profunzime.

N.p.v. biologic se înregistrează creșterea lipidelor sq. (lipide = 900 mg%, colesterol = 280 mg%), modificarea imunogramei IgG 208—296 UI/ml, IgA 312 UI/ml, IgM 260—224 UI/ml ; au crescut CTC 70—140 UF, FN 400 micro/ml, și scăderea fracțiunii C3 a Cla 48 mg% ; s-au mai înregistrat test SIDA pozitiv, modificarea ELFO cu scăderea albuminei (48%) și al creșterii alfa I (5%), și gama (23%) globulinelor.

La două internări anterioare bolnava a prezentat și un VSH ușor mărit (16 mm/h) și aslo crescut (833 UI). Bolnava rămîne în observația noastră.

CAZUL 3. Bolnava S.M. în vîrstă de 35 ani cu antecedente personale nesemnificative. Debutul bolii se situează în 1985 prin apariția unei nodozități subcutanate de consistență fermă inițial de culoare normală a tegumentului ulterior cu reacție inflamatorie, localizată pe regiunea mandibulară a hemofetei dr., cu tendința de extindere lentă și deformare regiunii. În anul 1987, cu ocazia primei internări în clinica noastră, și clinica maxilo-facială evidențiază aspectul de fasciita eozinofilică cu prezența în dermul profund și hipoderm a urui infiltrat inflamator limfoplasmocitar și eozinofilic dispus în travee și perivascular, însoțit de un proces de coagenizare în benzi groase. A urmat tratament cu Prednison 50 mg/zi în doze descrescînde în funcție de evoluția clinică, ajungînd la o doză de întreținere de 3 tb. zi, vit. E

forte 2 gel/zi. Evoluția bolii este spre atrofia hemifetei dr., cu asimetrie facială marcată. De aproximativ un an de zile bolnava prezintă același tip de leziune-nodozitată infiltrată, fermă, nedureroasă și pe hemifața stg., însoțită de apariția unei plăci eritematoscuamoase neregulată cu scuame aderente, dispuse pe piramida nazală: se asociază corticoterapiei tratament imunosupresor cu Imuran 100 mg/zi. Paraclinic semnalăm doar o hiepergamaglobulinemie, IgG crescut, AAN pozitiv, celule lupice absente.

CAZUL 4. Bolnava T.S., de 41 ani de profesie medic se internează pentru apariția la nivelul feselor a unor leziuni discromice, pigmentare cu centru acromic de aproximativ 0,5—1 cm în diametru, atrofice acoperite de scuame aderente, însoțite de senzația de arsură și îndurație papiracee la palpare. Din antecedentele personale, ca și din cele heredo-colaterale nu am reținut nimic semnificativ.

Examenul histopatologic evidențiază un epiderm atrof, cu hiperkeratoza ortokeratozică, îngroșare discontinuă a MP la colorația PAS, în dermul superficial numeroase melanofage; în dermul profund plaje întinse de necrobioza a collagenului, înconjurat de un infiltrat limfocitar cu densitate medie și tumefierea inconstantă a endoteliului capilar. Investigațiile paraclinice arată o anemie secundară, celule lupice absente, AAN negativ, IgM crescut.

Se instituie un tratament cu antipaludice de sinteză și vit. E cu evoluție spre atrofie cu deprimarea regiunii afectate.

Bolnava rămâne în observația noastră.

DISCUȚII

Din cele patru cazuri prezentate mai sus observăm interpătrunderea mai multor tipuri de leziuni ale uneia sau alteia dintre collagenoze, și predilecția pentru sexul feminin ca toate cazurile prezentate de noi fiind femei între 20 și 40 de ani, la debutul bolii.

Dintre leziunile cutanate descrise am reținut: la primul caz deși boala a debutat încă la vârsta prepubertară (12 ani) prin leziuni tipice de L.E. cronic pe fața și în p.p. a capului la care se adaugă atrofia bulei grăsoase a lui Bichat cu caracter asimetric. Deși examenul anatomic confirmă dg de la L.E. cronic era de dorit efectuarea acestuia și din regiunea bulei lui Bichat pentru că atrofia acestuia nu se poate explica printr-o leziune de paniculită lupică, mult mai rare la această vîrstă și cu această localizare; ne punem atunci întrebarea dacă această modificare nu este în cadrul unei lipoatrofii (vom reveni cu discuția asupra lipoatrofiilor la cazul 2). Mai trebuie să menționăm asocierea leziunilor cutanate cu o ușoară anemie (posibilă în contextul vîrstei ca și a sexului), leucopenia întâlnită frecvent în collagenozele cu manifestări sistemice, ca de altfel și creșterea VSH-ului a gamaglobulinelor am mai reținut o creștere a IgM (360 UI); cu toate acestea celulele lupice au fost absente, iar AAN negativ. Menționăm că în acest context ar fi fost util evidențierea Ac anti-Ag extractabil nuclear sau anti-RNP caracteristici BMTC. Totuși subliniem că, de obicei, în for-

mele de colagenoze localizate/circumscrise nu se evidențiază Ac, de utilitate ar fi Lupus Band Test (LBT).

La cazul 2 am întâlnit asociate leziuni de lipoatrofie la nivelul celor două centuri ale hemicorpului dr. cu leziune de tip sclerodermie în banda frunții. La aceasta se adaugă prezența AAN, scăderea fracțiunii C3. S-au descris cazuri de lipodistrofie localizate cu anomalii ale activării complementului (Sisson și colab.) chiar mai mult asocierea cu glomerulonefrita mezangiocapilară (C3 nefritogen). Unii autori au descris un infiltrat rotundocelular în țesutul gras (Taylor și Honeycutt) pe când Imamura evidențiază un infiltrat limfocitar moderat în țesutul gras perilezional. Peters și Winkelmann au descris o paniculită tranzitorie limfocitară la debut, presupunând că aceasta ar fi o leziune inițială chiar în leziunile lipoatrofice fără inflamație clinică, și la alte cazuri au evidențiat AAN. Asocierea lipodistrofiilor cu afecțiuni imunologice (glomerulonefrită membranoproliferativă, sclerodermia, sindrom Sjogren sau Sicca). La cazul nostru prezența AAN se poate explica și prin asociere cu leziunea de tip sclerodermie în bandă.

La cazul 3 avem la debut o leziune de tip fasceită eozinofilică confirmată histologic ce ulterior dezvoltă leziuni de tip LE cronic, iar din punct de vedere biologic avem AAN pozitiv și hipergamaglobulinemie. Fasceita eozinofilică include frecvent inflamarea și scleroza țesutului subcutanat ca și a fasciei. În acest sindrom avem eozinofilia, gamapatie policlonală rezultate pozitive ale testelor serologice mai ales când leziunile sînt extensive și profunde. Paniculita eozinofilică masivă fără scleroza primară se asociază de obicei cu boli vasculare sau limfoproliferative. Asocierea cu LE cronic este mai puțin obișnuită.

Ultimul caz prezentat de noi rămîne neobișnuit prin localizarea leziunii de LE, natura infiltratului dermic cît și profunzimea acestuia, ca și prin evolutivitatea leziunii sub tratamentul cu antipaludice de sinteză.

ÎN CONCLUZIE putem spune că există posibilitatea de interpătrundere a entităților clinice ale diferitelor forme de colagenoze, localizate cadru ce ar putea fi denumite BMTC circumscrise. Sindromul clinic este mai frecvent la femei de vîrstă tînă, înmănunchează leziuni cutanate variate de tip LE cronic, sclerodermie, lipodistrofie localizată fasceita eozinofilică: gradul de profunzime al afectării cutanate este de asemenea variabil cum se poate observa din exemplificările de mai sus. Evoluția bolii este progresivă chiar sub tratament (în-deosebi în leziunile cutanate profunde). Cazurile care se însoțesc de prezența AAN trebuie monitorizate atent pentru a surprinde afectări sistematice ce pot avea un rol deosebit în prognostic.

BIBLIOGRAFIE

1. WINKELMANN R.K.: Panniculitis in Connective Tissue Disease Arch. of Dermatol., 1983, aprilie, 336—344.
2. KRUSINSKI A.P., FLOWERS P.F.: Life threatening Dermatoses, editura Year book medical publishers. inc., 1987, 70—75;

Fose supraspinoase congenitale

C. OLOVAN, MIHAELA RUSU, S. URSONIU, VIOLETA CRITEA

(Clinica de Dermatologie — Timișoara)

Depresiunile cutanate care apar la nivelul bărbiei și obrazilor sînt cunoscute ca fiind o moștenire familială. Aceste depresiuni nu sînt întotdeauna prezente de la naștere, ele putîndu-se dezvolta în timpul primilor ani de viață. Depresiunile de la nivelul obrazilor pot diminua spontan sau pot dispărea cu vîrsta.

Ele pot fi de asemenea descrise la nivelul proeminențelor osoase : sacru, coccis, articulația genunchiului și cotului.

Fosele moștenite ce apar simetric la nivelul proceselor acromiale scapulare, cunoscute ca fose supraspinoase congenitale, au fost descrise foarte rar. Este important faptul ca aceste fose să nu se scape observației deoarece ele pot reprezenta și o exprimare fenotipică într-o varietate de sindroame congenitale.

Pentru a ilustra cele enunțate mai sus prezentăm cazurile a două bolnave internate în clinica noastră în decursul acestui an, bolnave care pe lângă patologia ce a determinat internarea prezentau clinic fose supraspinoase.

Cazuri clinice

Cazul 1. Bolnava M. E., în vîrstă de 23 ani, prezenta la nivelul ambilor umeri, simetric, depresiuni cutanate fixe și profunde. A fost observat un grad liber de mișcare la nivelul ambelor articulații scapulo-humerale. Pielea era fixată la nivelul proceselor acromiale, determinînd apariția depresiunilor cutanate.

Din istoricul familial reținem prezența unor manifestări clinice similare la tatăl ei. Unii din membrii familiei prezintă depresiuni cutanate la nivelul bărbiei.

Analiza citogenetică : S-au efectuat preparate din limfocite periferice. Tehnica de identificare a cromozomilor a fost bandarea G.T.G. S-au citit 50 de metafaze. Nu s-au găsit anomalii structurale vizibile pe cromozomul 9 și respectiv 18, cromozomi citați în literatură în sindroame însoțite și de fose supraspinoase.

Cazul 2. Bolnava B. M. în vîrstă de 73 ani, prezintă manifestări clinice identice cu primul caz.

Din istoricul familial reținem prezența acestui tip de fose la una din fiice.

Discuții

Din AHC, în ceea ce privește primul caz, reiese că și tatăl probantei prezintă aceeași anomalie somatică, ceea ce susține determinismul genic de tip dominant autozomal după cum arată literatura de specialitate (2).

În ceea ce privește al doilea caz, unde nu s-a determinat cariotipul, reținem din AHC prezența acelorași manifestări clinice la fiica mai mică a probantei, ceea ce susține de asemenea determinismul de tip AD.

Această etiologie este susținută și de absența altor anomalii somatice, care ar trebui să fie prezente în caz de delecție $\times 18$ sau trisomie 9p sau alte sindroame genice ca Russel-Silver, etc.

Depresiunile pot să apară în cursul dezvoltării fetale cînd există proximitate între piele și osul subiacent, în aceste zone cantitatea de țesut subcutanat fiind redusă (3). În acest mod formele nemoștenite pot fi rezultatul presiunii proeminențelor osoase pe peretele uterin (4).

Au fost descrise cazuri de fose supraspinoase care au evoluat cu durere și cu un grad redus de mobilitate din articulația scapulohumerală, cazuri ce au necesitat intervenții chirurgicale pentru redobîndirea motilității (3). Aceste depresiuni acromiale au fost descrise și ca manifestări clinice în diferite sindroame congenitale. Pacienți cu delecția brațului lung al cromozomului 18 au în asociere cu depresiunile acromiale (ce sînt constant prezente) o hipoplazie mediofacială caracteristică, o retardare a creșterii, retard mental, afectarea auzului și alte manifestări clinice (2, 3, 6). În cazul afectărilor mai puțin severe este dificil să diferențiem depresiunile acromiale de fosele supraspinoase congenitale.

Depresiuni acromiale au fost descrise și în sindromul trisomiei 9p ca și trăsătură constantă (7), și inconstant în sindromul Russel-Silver (2, 3).

Fosele congenitale cu alte localizări sînt asociate frecvent cu alte sindroame congenitale. Extremitățile sînt cel mai frecvent implicate, asociat existînd pseudartroze la nivel tibial, absența congenitală a fibulei, la nivelul extremităților superioare asociindu-se absența congenitală a ulnei. (3).

Depresiunile apărute bilateral la nivel facial, în zona preauriculară, au fost descrise la un pacient ce avea asociat tetraamelie, displazie ectodermică, ducte lacrimale hipoplazice, saci lacrimali deschiși la exterior, întîrzierea dezvoltării, facies particular (8).

Fose nazale bilaterale asociate cu un șanț medionazal au fost descrise în forma AR de disostoză acro-fronto-facio-nazală ce este asociată cu anomalii genitourinare (9).

Fosele situate în porțiunea dorsală inferioară au fost descrise într-un sindrom dismorfic X-linkat asociat cu retardare mintală (10). Fosele sacrale pot fi asociate cu spina bifida oculta sau cu diastomelia (3).

Fosele dobândite au fost raportate ca o complicație a traumatismelor nervoase. Massey (11) descrie un caz de depresiuni bilaterale situate la nivelul antebrătelor ce apare la un poștaş cu neuropatie ulnară. Alte localizări pot să apară și la nivelul extremității superioare a fibulei, secundar poziției picior peste picior, ele datorându-se compresiunii cronice pe nervul peronier. Dacă fosele coccigiene nu se asociază cu anomalii la nivel spinal, ele ar putea fi precursori ale unui sinus pilonidal sau ale unui chist ce se va dezvolta mai târziu în viață (12).

Fosele sînt de obicei benigne. Dacă există durere sau limitarea mișcărilor sau afectarea spațiului articular, atunci se indică intervenția chirurgicală.

În concluzie fosele supraspinoase ar trebui căutate la examenul clinic al bolnavilor pentru a vedea dacă ele nu sînt expresia unor sindroame congenitale.

Nota autorilor

Pe această cale aducem mulțumiri doamnei Dr. Belențeanu Valerica de la disciplina genetică pentru sprijinul și ajutorul acordat în realizarea acestei lucrări.

BIBLIOGRAFIE

1. WIEDEMANN H. — Cheek dimples. Am. J. Med. Genet. 1990 : 36—376.
2. BIANCHINI J.W. — Acromial dimples : a benign familial trait. Am. J. Hum. Genet. 1974 : 26 : 412—3.
3. WOOD V. E. — Congenital fossae about the shoulder. Plast. Reconstr. Surg. 1990 : 85 : 798—800.
4. BROWNE D. — Congenital deformities of mechanical origin. Proc. R. Soc. Med. 1936 : 29 : 1409—31.
5. GANEL A. BLANKSTEIN A. — Congenital galuteus maximus contracture. Orthop. Rev 1989 : 18 : 95—7.
6. INSLEY J. — Syndrome associated with a deficiency of part of long arm of chromosome no. 18. Arch. Dis. Child 1967 : 42 : 140.
7. JONES K.L., ed. — Trisomy 9p syndrome in : Smith's recognizable patterns of human malformation. 4th ed. Philadelphia WB Saunders, 1988.
8. OHDO S., MADOKORA H., SONODA T., et al. — Association of tetramelia, ectodermal dysplasia, hypoplastic lacrimal ducts and sac opening towards the external nuchal fold, and developmental retardation. J. Med. Genet. 1987 : 24 : 609—12.
9. RICHIERI-COSTA A., MONTAGNOLI L., KAMIVA TY. — Autosomal recessive acro-fronto-facio-nasal dysostosis associated with genitourinary anomalies. Am. J. Med. Genet. 1989 : 33 : 121—4.
10. PRIETO F., BADIA L., MULAS F. et al. X — Linked dysmorphic syndrome with mental retardation. Clin. Genet. 1987 : 32 : 326—34.
11. MASSEY EW. — Dimple sign in nail carrier's ulnar neuropathy. Neurology 1989 : 39 : 1132.
12. NELSON MD, SEGALL HD, GWINN JL — Sonography in newborns with cutaneous manifestations of spinal abnormalities. Am. Fam. Physician 1989.
13. MAJ CURT, P. SAMLASKA — Congenital supraspinous fossae. J. of the Amer. Acad. of Derm. 1991 : 25 : 1078—9.

Ulcerul cronic de gambă în cadrul lupusului eritematos. Probleme de diagnostic, patogenie și terapie

S. URSONIU, C. SOLOVAN, MIHAELA RUSU, CRISTEA VIOLETA,
I. LOTREAN

(Clinica de Dermatologie — Timișoara)

Asocierea unei leziuni ulcerative de gambă în contextul unei boli lupice pune în discuție mecanismul producerii acesteia: simpla asociere cu insuficiența venoasă cronică sau ca manifestare în cadrul paniculitei, vasculitei, sindromului anticardiolipinic din LES.

În cele ce urmează vom discuta pe marginea unui caz de ulcer cronic de gambă asociat cu lupus eritematos cronic.

Prezentare de caz:

Bolnava A. M. în vîrstă de 58 de ani, domiciliază în mediul rural, ocupația acesteia fiind îngrijitoare de animale.

Din motivele internării reținem prezența de leziuni eritemato-scuamoase, atrofice la nivel facial, leziuni cu aspect poikilodermic laterocervical; la nivelul gămbei drepte, maleolar extern, prezența unei ulceratii profunde cu fundul murdar și cu margini scleroase. Din antecedentele heredocolaterale reținem faptul că mama bolnavei prezenta varice hidrostatice.

Din antecedentele personale fiziologice ale bolnavei reținem: 5 nașteri, 5 avorturi, dintre care un avort spontan (la 41 ani).

Dintre antecedentele personale patologice ale bolnavei menționăm varice la membrele inferioare de la vîrsta de 30 ani; apariția leziunilor de lupus eritematos cronic la nivel facial de 6 ani, la vîrsta de 45 ani. În urmă cu trei ani, la 48 ani, a prezentat la nivelul gămbei drepte maleolar extern o ulceratie afirmativ posttraumatică. Din condițiile de viață și de muncă reținem faptul că pacienta își desfășoară activitatea în aer liber, fiind supusă factorilor de mediu (radiații UV și traumatisme repetate).

Din istoricul bolii reținem apariția, în 1989, la vîrsta de 45 ani la nivel nazal a unei plăci eritematoase cu telangiectazii asociate, leziune care se extinde la nivelul pomeților, acoperindu-se cu scuamă, centrul devenind atrofic. Bolnava se tratează intermitent local cu corticoizi. Tratamentul sporadic asociat cu expunerea la factorii de mediu determină evoluția leziunilor amintite, acestea ajungînd să cuprindă întreaga

față, și rebordul helixului. De aprox. 2 ani observă leziuni asemănătoare la nivelul antebrățelor, iar de aprox. 1 an observă aspectul poikilodermic laterocervical. Afirmativ acum 3 ani, în urma unui traumatism local pe fond de insuficiență venoasă, prezintă la nivelul gambei drepte, maleolar extern o ulceratie tratată local cu antibiotic. Acum 4 luni, în urma unui alt traumatism, prezintă o nouă ulceratie cu aceeași localizare care cu tot tratamentul antibiotic local devine profundă și dureroasă.

Din examenul obiectiv reținem, la nivel facial atrofie cicatricială la nivelul nasului, pomeților obrazilor, înconjurată de o zonă cu scuame albicioase stratificate, aderente de fondul eritematos, detașarea lor relevând aspectul de cuie de tapițer; la nivelul frunții și bărbiei se observă un fond eritematos talangiectazic. La nivelul rebordului helixului bilaeral prezintă eritem, scuamă și atrofie. Laterocervical bilateral se observă aspect poikilodermic cu intricarea unor zone hiperpigmentate și eritematoase. La nivelul ambelor antebrățe pe fața flexorie în treimea mijlocie există leziuni atrofocicatriciale înconjurată de scuame și eritem. La nivelul gambei drepte, maleolar extern se observă ulceratie cu diametrul de 10/10 cm, cu contur regulat, scleros, ulceratia profundă permite evidențierea maselor musculare și a tendoanelor la mobilizarea gambei. Ulceratia are fundul murdar, acoperit de secreții și detritusuri necrotice. Bolnava acuză durere la nivelul gambei atât în repaus cât și la mobilizare.

Din examenele paraclinice reținem: VSH 32 mm/h 75 mm/h, trombocite 133000/mm³, celule lupice absente, ANA absenți, ex. serologic complet negativ.

Ex. histopatologic antebrăț sting: atrofia epidermului cu hiperkeratoză, infiltrat limfocitar perivascular neomogen, un proces de colagenizare în dermul mijlociu.

Fx. histopatologic prelevat de la nivelul ulceratiei: hiperplazie pseudoepiteliomatoasă cu țesut de granulație și neoformație.

Pe parcursul internării urmează tratament cu hidroxiclorochin 400 mg/zi, vit. B6 250 mg/zi, vit. E forte 100 mg/zi. Curantyl 75 mg/zi Pentoxifilin 100/zi. Tratamentul local la nivelul leziunilor de lupus eritematos cronic unguent cu hidroclortizon acetat; la nivelul ulceratiei după o debridare inițială se aplică unguent cloramfenicol 5%. Tratamentul antipaludic a fost monitorizat lunar dpdv al hemogramei și controlului oftalmologic.

Discutii

Cazul prezentat pune în discuție următoarele entități:

Paniculita lunica. Această formă de LE cutanat cronic se caracterizează prin apariția unor noduli persistenți, fermi, bine delimitați localizați pe față, scalp, torace, extremități superioare, coapse și fese. Leziunile de pe umăr și braț se însoțesc de leziuni de LE discoid.

Cauza leziunii nu este clară, deși unii autori reclamă existența traumatismului (Tuffanelli); apariția la locul injectiei sau biopsiei, fotosensibilitatea de-a lungul unor cicatrici.

Aspectul clinic este de noduli subcutanați profunzi, cu sau fără eritem, uneori aspect poikilodermic sau aspect clasic de LE discoid. Pot apărea ulceratii și necroza, marginile ulcerului putând fi ridicate, cu semne de LE discoid. Radiologic se pot evidenția calcificări.

Debutul LE și a paniculitei lupice poate fi simultan sau secvențial. Reacția inflamatorie în peniculita lupică este la nivelul dermului profund și în zona subcutanată. Histologic se remarcă degenerarea hidronică a stratului bazal al epidermului, noduli limfoizi cu centri germinali în țesutul gras și derm la 55% din pacienți (mai mult ca în orice altă boală inflamatorie a pielii). Degenerarea hialină secundară a Mb. vaselor sanguine și țesutului adipocitar este caracteristică, dar nu obligatorie pentru Dg.

ANN sînt pozitivi în majoritatea cazurilor, dar nu toți. Ac sînt pozitivi la același pacient. Complementul, factorul reumatoid, Ig, ELFO proteinelor serice sugerează o reacție policlonală.

Leziunile de peniculită lupică se vindecă foarte rar spontan, necesitînd tratament cu antimalarice sau în cazuri mai extinse, corticoterapie. Uneori este necesară excizia chirurgicală a leziunilor degenerative masive.

Sindromul anticardiolipinic. Există o corelație între tromboză, avorturi și activitate serică antifosfolipidică anormală, cu reacții fals pozitive pentru sifilis, cu titruri ridicate ale atc. anticardiolipinici.

Mecanismul biochimic al trombozei nu este elucidat dar anticorpii antifosfolipidici pot induce inhibarea prostaciclinei scăderea fibrinolizei, activarea proteinei C de trombomodulină.

După cum arată unele studii, aceste manifestări împreună cu unele afecțiuni cutanate pot forma o entitate separată — sindromul anticardiolipinic sau sindromul anticorilor antifosfolipidici.

La pacienții cu lupus s-au descris manifestări atribuite acestui sindrom livedo, ulcer de gambă, gangrena digitală, necroza cutanată, s.a.

Ulceratiile din vasculite. În cazul prezentat ulcerul nu este ne teritoriul caracteristic insuficienței venoase. Prezența ulceratiilor în LES nu este excepțional de rară, fiind consecința vasculitei prin depunere de complexe imune, dar în cazul nostru celulele lupice fiind absente, ANA absente, ex. serologic complet negativ, se exclude LES.

Ex. histopatologic ne-a arătat un infiltrat inflamator predominant limfocitar cu caracter difuz și modular în special perivascular. Considerăm deci că în LE cronic există posibilitatea apariției unor leziuni ulcerative produse prin vasculită determinată prin tipul IV de reacție imună, în prezența unor factori locali favorizanți. Odată declanșată, vasculita poate fi întreținută nespecific prin intervenția unei sensibilizări accesorii (infecție urinară).

De menționat că în cazul nostru terapia cu antipaludice de sinteză și aplicarea de corticoizi locali au demonstrat influențarea favorabilă a ulceratiei.

În concluzie în LE cronic există posibilitatea apariției unor leziuni ulcerative, acest fapt putînd fi demonstrat și prin răspunsul favorabil la terapia cu antipaludice de sinteză.

BIBLIOGRAFIE

1. J.J. Grob et. al. — Thrombotic skin disease as a marker of the anticardiolipinic syndrome. J. Amer. Acad. Derm. 20 : 6 : 1063—9.
2. V. FEIER, C. SOLOVAN — Investigații imunologice în lupusul eritematos. Rapoartele și rezumatele comunicărilor de la Consfătuirea Anuală de Dermatologie Pitești 23—24 sept. 1988.
3. MARK V. DAHL — Clinical immunodermatology. Year Book Medical Publish. 1988.

Scleredemul și paraproteinele

C. SOLOVAN, VIOLETA CRISTEA, MIHAELA RUSU, S. URSONIU,
PATRICIA CRISTODOR, I. LOTREANU

(Clinica de Dermatologie — Timișoara)

Scleredemul este o boală a țesutului conjunctiv de etiologie necunoscută. Manifestările clinice constau într-o infiltrație edematoasă a tegumentului din jumătatea superioară a corpului. Nici o terapie nu modifică semnificativ evoluția bolii. Are tendința la rezoluție spontană în timp de trei luni până la doi ani deși, unele cazuri pot avea chiar o evoluție mai lungă.

Recent s-a raportat o gamopatie monoclonală cu IgGK sau la pacienți cu scleredem. Cazurile de mielom asociate cu scleredem aveau toate paraproteine tip IgG.

Paraproteinele sînt imunoglobuline anormale din punct de vedere cantitativ sau calitativ. Ele sînt sintetizate și secretate de celule specializate aparținînd seriei limfocitelor B; sub acțiunea unor stimuli necunoscuți apare o proliferare a unei singure clone celulare pe linia limfocit B — plasmoblast — plasmocit. cu secreția consecutivă a unui singur tip de paraproteină (Ig monoclonală).

Mielomul multiplu este definit de prezența plasmocitelor atipice în plasmă, în procent mai mare de 10%, proteină monoclonală serică în cantitate mai mare de trei grame/dl, leziunilor osteolitice, a proteinei Bence-Jones în urină.

Mielomul latent include o imunoglobulină monoclonală serică crescută, plasmocite atipice în măduva osoasă între 5—10%, în absența anemiei, leziunile osoase, hipercalcemiei sau insuficienței renale.

Dacă mielomul multiplu manifest este ușor de diagnosticat, mielomul latent se poate manifesta uneori doar printr-o proteinemie monoclonală între 200—300 mg/dl. Ea poate să crească treptat sau să rămîină constantă mult timp crescînd apoi rapid, odată cu apariția simptomelor de mielom. Proliferarea plasmocitelor la nivelul măduvei osoase, este greu de apreciat dacă este benignă sau premalignă deoarece atipiile nu sînt suficiente pentru diferențierea celor două procese. Deși mai mult de 5% din concentrația celulelor plasmocitare din măduva osoasă sugerează mielomul, pacienți cu plasmocitoză mai mare rămîn fără modificări perioade lungi.

Deoarece paraproteinemia precede mielomul, cu un interval mediu de 64 de luni, iar vîrfurile monoclonale mici pot să nu apară pe ELFO serică, pacienții cu scleredem trebuie să fie supravegheați prin efectuarea periodică a imunoelectroforezei. ELFO urinară de rutină poate și ea să releve un mielom latent deoarece mulți pacienți care excretau mai mult de 200 mg proteină Bence-Jones pe zi au dezvoltat un mielom în timp de un an.

Analiza retrospectivă a vîrstei, sexului, nivelului hemoglobinei, tipului proteinei monoclonale serice, prezenței unor cantități mici de lanțuri ușoare în urină, nivelului albuminei, nivelului imunoglobulinelor normale sau policlonale, subclaselor de IgG, nivelului celulelor plasmocitare în măduva osoasă, nu a permis diferențierea între boala stabilă, benignă, și boala evolutivă.

Scleredemul fiind o afecțiune rară (trei internări în clinica D.V. Timișoara în ultimii 20 de ani) am efectuat un studiu retrospectiv pe doar două cazuri. Observațiile pe marginea acestor cazuri nu confirmă asocierea scleredem-mielom latent discutată anterior.

Deoarece două cazuri sînt mult prea puține pentru a trage concluzii general valabile, considerăm utilă supravegherea pacienților cu scleredem prin imunelectroforeză serică, în primul rînd sau ELFO serică și urinară, timp îndelungat deoarece un eventual mielom multiplu se poate dezvolta și după 15—20 de ani de la apariția proteinei monoclonale. Cu atît mai mult, cu cît mielomul multiplu este o boală gravă, cu evoluție letală după 7 luni de la stabilirea diagnosticului, în lipsa tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. SCHMIDT T. KAREN et al. — Scleredema and smoldering myeloma J. Amer. Acad. Dermatol. 26 ; 2 : 319—21, 1992.
2. OIKARINEN A. et al. — Scleredema and paraproteinemia Arch. Dermatol. 1987 ; 123 : 226—9.

Discuții pe marginea unui caz de paniculită nodulară Weber-Christian cu evoluție letală

C. SOLOVAN, VIOLETA CRISTEA, S. URSONIU, MIHAELA RUSU

(Clinica de Dermatologie — Timișoara)

Conform clasificării clinico-patologice a lui J. Abulafia, paniculită modulară Weber-Christian se include în grupul paniculitelor cu granulome lipofagice sau lipogranulome, dezvoltate în adipocite ce conțin grăsimi normale. Tabloul histopatologic prezintă o inflamație a loburilor adipoși cu limfocite, plasmocite, celule epiteloid, și fibroblaști, iar lângă adipocite chiar celule gigante; fasciculele de collagen prezintă o degenerescență hialină extensivă și în multe zone țesutul gras este substituit de țesut fibros și chiar depuneri de calciu. Relația dintre paniculita nodulară Weber-Christian, mai ales când sînt prezenți și antinucleari, chiar fenomenul LE, și paniculitele din boli ale țesutului conjunctiv (LES, sclerodermie, dermatomiozită, paniculita țesutului conjunctiv) și chiar lipodistrofiile nu este încă bine precizată, făcîndu-se confuzii în ambele sensuri.

Pentru a discuta această relație ne-am propus să prezentăm un caz de paniculită nodulară Weber-Christian (PNWC) cu prezență de anticorpi antinucleari ca și a fenomenului LE, internat în clinica D-V Timișoara, caz care a avut o evoluție letală.

Prezentare de caz :

Bolnava P. L. în vîrstă de 38 de ani din Timișoara, în evidența clinicii noastre din martie 1991, cînd se internează pentru : stare febrilă 39—40° C prezența unor noduli cu caracter inflamator, fără supurație, la nivelul coapsei drepte, subombilical, la nivelul sînului stîng ; atrofie în treimea medie a coapsei stîngi.

Istoricul boli ne indică debut cu aproximativ trei săptămîni înainte de internare cu : apariția subombilical a unei deformări nedure-roase cu eritem local ; în 5 zile devine febrilă 39—40 C, prezintă frison, tuse seacă iritativă, vărsături, stare de rău general. Din ziua a 6-a observă o nodozitate de mărimea unui pumn de adult subombilical, fără modificări de colorație și subiective. După încă o săptămînă apare o nodozitate de mărimea unui simbure de cireasă la nivelul coapsei

drepte 1/3 medie și posterioară; asociat încă o formațiune nodulară de 3,4 cm în cadranul infero-extern al sîinului stîng.

Afirmativ cu 5 luni înainte a acestei internări a prezentat un puseu cu apariția la nivelul coapsei stîngi a unei zone de îndurație cu caracter inflamator și evolutiv febril, cu atrofie postlezională.

Examenul obiectiv relevă: la nivelul sîinului stîng în cadranul infero-extern o nodozitate profundă cu diametrul de 4/5 cm, fermă la palpare cu tegument supraiacent roșu, cald. Subombilical în jumătatea stîngă a abdomenului o nodozitate inflamatorie cu diametrul 10/8 cm; prezența unor formațiuni asemănătoare la nivelul ambelor coapse. În treimea mijlocie a coapsei stîngi o zonă atrofică de 4/5 cm. Asociat prezenta hepatomegalie, ficat la 4—4—0 cm sub rebordul costal; splină palpabilă în inspir.

Din examenele paraclinice reținem: un Rx. pulmonar: desen hilar și hiliobazal bilateral accentuat, desen pulmonar secundar accentuat. EKG: aspect de tahicardie febrilă. ECO abdominal: aspect de steatoză hepatică. Examen stomatologic: focare dentare multiple.

Din examenele de laborator reținem: VSH 45 mm/oră, electroforeză: hiperalfa și hipergamaglobulinemie, timp de coagulare 6 min., fibronectina 581 micrograme, C3 152 mg%, celule lupice absente, corpusculi omogeni liberi, AAN tranzitoriu pozitivi; urocultură: infecție urinară cu E. Coli.

Examenul histopatologic arată: epiderm cu hiperkeratoză ortokeratotică cu formare de dopuri cornoase foliculare; în dermul superficial discret infiltrat inflamator cronic, nespecific, predominant limfocitar, cu păstrarea anexelor pilosebacee; la limita dermo-hipodermică se observă leziuni cu caracter nodular, cu infiltrarea pereților septurilor conjunctive interadipocitar, cu infiltrat cronic polimorf, histiocite; zonele sînt înconjurate de colagenizări.

Pe parcursul internării a urmat tratament imunosupresor, antibiotic, anabolizante, vitaminic. S-a efectuat asanarea tuturor focarelor de infecție.

Referitor la evoluția bolii, pacienta a prezentat febră prelungită, astenie, retrocedarea nodozităților inflamatorii producîndu-se lent. Bolnava se externează în stare ameliorată cu recomandarea de a continua corticoterapia.

După două săptămîni se reinternează prezentînd stare subfebrilă, nodozități cu caracter inflamator cu diametrul de 0,5—1 cm la nivelul scalpului, antebrățelor, peretelui abdominal anterior. Probele biologice se mențin nemodificate cu excepția gamaglobulinelor de 23%, IgG 68 UI/ml IgM 320 UI/ml.

Sub tratament corticoterapic evoluția este nefavorabilă. Se încearcă tratament cu Hidroxiclorochin 3 tablete pe zi fără rezultat.

După două luni de la internare starea bolnavei se înrăutățește, cu apariția icterului scleral, eritrozii palmare, hepatomegaliei dureroase ascitei. Ecografia abdominală arată aspect de ficat steatozic.

Tratamentul hepatoprotector, vitaminic nu modifică starea bolnavei, care se înrăutățește brusc prin asocierea tremorului extremităților, a

alertării ritmului somn-veghe. Valorile biologice relevă Atg HbS negativ bilirubina directă 5,49 mg/ml, bilirubină totală 5,51 mg/ml, GOT 30 UI, GPT 77 UI, timp de protrombină 85 sec., un indice de 17%, un VSH de 10 mm/oră, urobilinogen intens sporit în urină. Aceste motive determină transferul la Clinica de Boli Infecțioase unde bolnava decedează a doua zi.

DISCUȚII

Cazul prezentat de noi de PWC pune în discuție paniculitele din colagenoze (LE, sclerodermie și dermatomiozită), mai ales prin prezența tranzitorie a AAN, cât și a fenomenului LE, pe lângă modificări ale sistemului complement și claselor de imunoglobuline, subclaselor limfocitare.

În cursul colagenozelor, țesutul adipos poate fi implicat prin afectare inflamatorie și imună a vaselor și țesutului conjunctiv.

Astfel, paniculita lupică se descrie la 2—3% din pacienții cu LES sub forma unor noduli subcutanați. Aceștia din urmă ar putea fi noduli reumatolizi, leziuni de vasculită Churg-Strauss sau paniculita lupică care se prezintă cu eritem central și atrofie. Localizarea preferențială este pe extremitățile superioare, trunchi, partea inferioară a spatelui. Leziunile clinice sînt noduli subcutanați profunzi, cu sau fără eritem, uneori aspect poikilodermic sau aspect clasic de LE discoid. Leziunea poate prezenta ulceratie focală și necroză. Leziunile progresa cu evoluția spre zone extinse de atrofie și deprimare. Radiografiile leziunilor pot evidenția calcificări în părțile moi.

Debutul LE și a paniculitei lupice poate fi făcut simultan sau secvențial. Microscopic, leziunile trebuie să implice epidermul, anexele și dermul ca și țesutul adipos. Procesul limfocitar de degenerare de lichefacție a stratului bazal al epidermului este mai important în dg. decît paniculita limfocitară focală. Noduli limfoizi cu centre germinative se observă în țesutul gras și derm la 55% din pacienți și mult mai frecvent în paniculita lupică decît în orice altă boală inflamatorie a pielii. Degenerarea hialină secundară a MB, vaselor sanguine și țesutului adipocitar este caracteristică dar nu obligatorie pentru dg; modificări mixoide, calcificări asociate cu elastoza septului lobulilor grași, calcificări vasculare. Studiile patologice nu relevă semne de necroză grasă acută sau formări masive de granuloame. Lupus Band Test arată depozite de IgM și C³ la nivelul MB și mai puțin la nivelul vaselor.

AAN sînt pozitivi în majoritatea cazurilor. Complementul, factorul reumatoid, Ig, ELFO proteinelor serice sugerează o reacție policlonală. Testele serologice pentru sifilis pot fi pozitive ani de-a rîndul.

Leziunile pe paniculită lupică se vindecă foarte rar spontan, necesitînd tratament cu antimalarice sau în cazuri mai extinse cu corticoterapie.

Sclerodermia subcutanată a fost definită de Thies și Jablonska în care leziunile sînt mai mult nodulare și localizate profund sub nivelul

dermului. Examenul histopatologic prezintă fibroză hialină a dermului profund și țesutului subcutanat. Fleischmayer susține că procesul ar avea originea în țesutul gras, evidențiind inflamația limfocitară și scleroza țesutului gras. Paniculita limfocitară este focală, dar poate fi nodulară chiar cu centri germinativi.

Mastocitele sînt crescute ca număr, iar eozinofilele în marea majoritate a cazurilor nu sînt crescute.

În fasceita eozinofilică se evidențiază inflamația și scleroza țesutului subcutanat ca și a fasciei; se asociază eozinofili, gamapatie policlonală, serologia pozitivă, mai ales cînd leziunile sînt extensive și profunde.

Weber și Gray au susținut că în dermatomiozită inflamația cuprinde atît mușchiul cît și țesutul gras. S-au descris cazuri de dermatomiozită cronică la care principala manifestare cutanată era localizată la nivelul țesutului gras, evidențiindu-se histologic inflamația lobului gras cu limfocite, plasmocite, celule epiteloidale și fibroblaști; celule gigante s-au observat lîngă adipocit; fasciculele de collagen au prezentat degenerescență hialină extensivă și în zone largi țesutul gras a fost înlocuit de țesut fibros.

Se pare că o paniculită moderată pînă la severă poate însoți dermatomiozita, arteriolele țesutului gras putînd prezenta inflamație acută segmentară cu necroză fibrinoidă. Menționăm faptul că leziunile sînt focale și nu suficient de frecvente spre a determina un sindrom clinic de paniculită în dermatomiozită. Mai caracteristice sînt calcificările mușchiului și țesutului profund, asociate cu paniculita.

Winkelmann și Padilah Goncalves au raportat cazuri de paniculită lobulară cu evoluție progresivă și recurentă, ce clinic au prezentat noduli subcutanați cu ușor eritem și de multe ori s-au vindecat, spontan, cu trofie subcutanată și uneori pigmentație reziduală. Leziunile se însoțesc de un sindrom febril. Localizarea a fost predilectă pentru zona umerilor, brațe, obraz, gît și picioare. Modificările histopatologice sînt puțin caracteristice, este vorba de o paniculită lobulară cu limfocite și histiocite, cu zone mari de necroză de cazeificare a țesutului gras, asemănătoare cu cea din eritemul indurat. În zonele de necroză se observă și plasmocite. Infiltratul limfoid compus din celule de toate mărimile este des considerat limfomatos. Nu s-au evidențiat histiocite sau granuloame cu excepția unor histiocite mici pericelulare și a unor mase spumoase. Procesul nu implică epidermul, anexele sau dermul.

VSH-ul deși crescut, restul analizelor de laborator nu au fost modificate (leucopenie tranzitorie, AAN tranzitor).

Pacienții au răspuns favorabil la terapia cu antimalarice. Uneori corticoterapia poate fi necesară în paniculita amintită. Se delimitează astfel o paniculită nodulară cu răspuns favorabil la antimalarice ce poate include și cazuri de paniculită WC. Acestea pot fi cazuri de paniculită lupică nerecunoscute sau paniculită lobulară limfocitară cu manifestări serologice (paniculita țesutului conjunctiv).

Lipodistrofia marchează o atrofie primară idiopatică a țesutului subcutanat totală, parțială sau localizată, în această discuție referin-

du-ne la forma de lipodistrofie localizată. Acești pacienți au leziuni multifocale, bine delimitate, atrofile și pot avea asociată boala țesutului conjunctiv.

Peters și Winkelmann au raportat 4 pacienți cu atrofile localizată la care au descris o paniculită tranzitorie limfocitară la debut, presupunându-se că aceasta ar fi o leziune de debut chiar în leziunile lipoatrofile fără inflamație clinică. Chiar cazuri care la debut au fost etichetate drept PWC pot evolua spre lipoatrofii localizate. Aspectul histopatologic de vasculită și paniculită limfocitară prezenta focal granuloame secundare. La alte cazuri AAN au fost pozitivi ca în cazul nostru, iar în altul C4 scăzut. Se citează cazuri care la debut au prezentat aspect inflamator ca boala WC și ulterior au evoluat spre lipodistrofie totală dobândită (Senior și Gellis) sau un infiltrat rotundocelular în țesutul gras (Taylor și Honey).

În multe dintre lipodistrofii s-au găsit anomalii ale activării complementului. Asocierea lipodistrofiilor cu afecțiuni imunologice ar indica faptul că lipodistrofiile pot fi boli imunologice. Asocierea cu glomerulonefrita membranoproliferativă dar și cu sclerodermia, fenomenul Raynaud, sindromul Sjogren sau Sicca și titru crescut de anticorpi antitiroidieni; LES cu poliarterită, C3 marcat scăzut, fenomen LE și ocazional AAN subliniază cele arătate anterior.

Lipoatrofia este o sechelă de paniculită la pacienții cu boli ale țesutului conjunctival (LE, sclerodermia subcutanată ca și în sindromul paniculitei limfocitare a țesutului conjunctiv descris de Winkelmann și Padilha Goncalves în 1980). Substituirea țesutului gras cu collagen poate fi o fază tardivă în evoluția formelor de paniculită și trebuie deosebită de lipoatrofia din sclerodermie.

PWC se poate asocia cu boii ale țesutului conjunctiv dar relația încă nu este bine definită. S-au descris asocieri între PWC și RAA (Brudno și colab.). Asociat cu colită ulcerativă, eritem nodos, vasculită, fenomen LE pozitiv și paniculită, dar fără evoluția spre o implicare a unui organ. Și alți autori au găsit asocieri între PWC și o colagenoză (LE, paniculita țesutului conjunctiv, Zamacona Ravelo 1973, Ishizaki și colab.). Unele cazuri de boală WC și LE (Carol, Rothman și Lorincz) pot fi cazuri de eritem nodos sau paniculită lupică.

Deși s-au descris L.E., dermatomiozită, artrită și sclerodermia cu inflamația țesutului gras, dar rareori aceste entități au fost considerate că ar reprezenta fenomenul WC.

CONCLUZII

Cazul de PWC prezentat mai sus are următoarele particularități:

- prezența leziunilor nodulare la nivelul scalpului;
- explorările imunologice au evidențiat AAN pozitiv tranzitoriu, corpusculi omogeni liberi, C3 scăzut, IgG scăzut, IgM crescut;
- evoluție nefavorabilă la corticoterapie și ulterior la antimalarice;
- după scurt timp de la internare starea bolnavei se înrăutățește, cu apariția manifestărilor de insuficiență hepatică;

— evoluția rapidă spre insuficiență hepatică este insuficient explicată prin boala de fond, fapt care ne-a determinat să luăm în considerare o eventuală hepatită posttransfuzională Ag Hbs negativă asociată cu terapia imunosupresoare și hepatotoxică.

BIBLIOGRAFIE

1. WINKELMANN R.K. — Panniculitis in Connective Tissue Disease. Arch. Dermatol. 1983, p. 336—344.
2. PATOUZ-PIBOUIN M. — Dermohypodermite subintrante a une hépatite chronique active due au virus C. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 1991, 118 ; 11 : 854—5.

PREZENTAREA CAZULUI

Bolnavul C.I. în vârstă de 55 ani, locuitor din comuna Bălău, județul Iași, se prezintă în clinică D.V. Tifroidă pentru prezentare pe fondul bolii de inimă și hipertensiunii arteriale. În anii precedenți a avut episoade de insuficiență cardiacă, tratate cu diuretice și digitalice. În prezent, bolnavul este în tratament cu diuretice și digitalice. În anii precedenți a avut episoade de insuficiență cardiacă, tratate cu diuretice și digitalice. În prezent, bolnavul este în tratament cu diuretice și digitalice.

Considerații asupra nocardiozei de inoculare

PERSA CHIȚULESCU, V. FEIER, MIOARA CRESTESCU, C. SOLOVAN, DANIELA RADIVOI, MARIANA TIMAR, VERONICĂ MĂLINOVSKY, O. DARIE

(Clinica Dermatologică — Timișoara)

Nocardioza este o boală infecțioasă cu răspîndire largă în lume, cu caracter sistemic dar care afectează în special plămîinii, SNC și pielea. Afectarea cutanată este mai puțin raportată, probabil prin frecvente erori de diagnostic.

Nocardioza se prezintă ca o boală supurativă și granulomatoasă a țesutului subcutanat caracterizată prin abcese și multiple fistule de drenaj în care pot fi găsiți grăunți caracteristici. Grăunțele ca element caracteristic al bolii a fost subliniat de către Brumpt în 1905.

Raportăm în continuare un caz de nocardioză cutanată localizată pe fața dorsală a mîinii, provenind din mediul rural.

PREZENTAREA CAZULUI

Bolnavul C.I. în vîrstă de 25 ani, lăcătuș din comuna Baița, jud. Hunedoara, se internează în clinica D.V. Timișoara pentru prezența pe fața dorsală a mîinii stîngi, spațiul interosos III/IV a unei nodozități bine delimitate de mărimea unei nuci verzi, puțin dureroasă, dură, acoperită de un epiderm subțiat. Lateral se observă un orificiu fistulos prin care se scurge un lichid uleios iar perilezional ușor edem. Bolnavul ne relatează că boala debutează în urmă cu 10—12 luni printr-o tumefiere a mîinii stîngi, urmată de apariția unui nodul dur avînd tendința de a persista. Prin natura ocupației și a vieții la țară, bolnavul este expus diverselor traumatisme, de obicei minime, pe care nu le poate fixa în timp și mai ales corela cu debutul bolii. Deoarece nodulul evoluează spre ramolire se însoțesc de durere și impotență funcțională, se prezintă la un serviciu de chirurgie unde se practică o intervenție chirurgical (drenaj?); dar boala, departe de a se vindeca evoluează în continuare, motiv pentru care este trimis în clinica noastră, cu suspiciunea de actinomicoză.

Starea generală a bolnavului era bună, ganglionii regionali indemni ca și țesutul osos subiacent iar constanțele biologice în limite normale. Examinările paraclinice nu au relevat nimic patologic.

Examinarea micologică a evidențiat în puroiul recoltat grăunți foarte mici, de culoare albi sau albi-gălbui.

Examinarea microscopică a stabilit că este vorba de grăunți actinomicotici și nu fungici, după dimensiunea elementelor: filamente fine ce nu depășesc 1 micron lățime.

Colorația Gram arată grăunți mici, formați din filamente fine, neseptate, ramificate, scurte, rupte la un capăt în elemente bacilare și cocoide.

Însămânțările pe mediul Sabouraud fără actidionă (cicloheximidă) și fără antibiotice — colonii mici, cu diametrul de 10—12 mm, uscate, ridate, cu o membrană groasă plisată, mată, păstoasă ce se detașează ușor de pe mediul de cultură, fără a se observa o porțiune imersă. Culoarea albă de la început a devenit ușor rozalie cu timpul.

Examinarea microscopică din cultură arată că masa miceliană este alcătuită din aceleași filamente subțiri, neseptate și ramificate de *Nocardia* sp.

Aspectul histopatologic pe fragmente prelevate prin biopsie, evidențiază grăunți caracteristici de *Nocardia* sp. cu o zonă marginală constituită dintr-un exudat inflamator cu polimorfonucleare și plaje de celule spongocitare. Coloniile sînt incluse într-o masă de țesut fibrocolagen bogat vascularizat.

Examenul histologic corelat cu examinările micologice au condus la stabilirea diagnosticului de nocardioză cutanată.

La tratamentul inițial cu Moldamin de 1.200.000 u/3 zile, s-a asociat Biseptol 2 x 2/zi, vit. E 2 capsule/zi, aspirină și o perioadă scurtă itraconazol.

Concomitent, bolnavul a efectuat un tratament local cu flamazine (sulfodizine), miculicz și masaje de zăpadă carbonică, drenaje.

După aproximativ 5—6 luni de tratament și evoluție staționează.

S-a opinat pentru o excizie chirurgicală, ca tratament adjuvant, motiv pentru care bolnavul se transferă într-un serviciu de chirurgie estetică.

În continuare, bolnavul scapă observației noastre.

DISCUȚII

Infecția cutanată este determinată de *Noocardia asteroides*, bacterie din ordinul Actinomycetales, clasa Actinomycetae, din care fac parte și genurile *Mycobacterium tuberculosis*, *M. leprae*, precum și *Leptotrix*. Prima specie descrisă, *BACILLUS DU FARCIN* a fost izolată de Nocard la cornute iar prima specie izolată la om a fost *CLADO-TRIX Asteroides* de către Eppniges la un bolnav cu pseudotuberculoză cu meningită. Acești doi fungi au fost denumiți mai târziu *NOCARDIA FARCINICA* și respectiv *Nocardia asteroides*.

Autori ca Sorolon, Hagan, Halili, Emmons izolează germenii din sol. Monografia LACAZ descrie multe specii diferite de *Nocardia* care au fost raportate ca agenți etiologici ai mycetomului. Cele mai bine studiate rămîn *N. asteroides*, *N. brasiliensis* și *N. Caviae*.

S-a descris un tip apărut la persoanele sănătoase.

N. asteroides este aerob strict, cu habitat exogen în natură, pe sol, ape, în laptele vacilor. Calea de pătrundere în organism este cutanată, posttraumatică.

Uneori traumatismul fiind minim, nu rămâne fixat în memoria bolnavului, cum este și-n cazul raportat de noi.

Este afectat în special grupul de vîrstă medie și cei ce lucrează sau/și trăiesc în contact cu solul.

Autori ca Albort, Rey, Latapi, Oritz raportează o incidență crescută a bolii la sexul masculin, dar atragerea femeii în diverse activități agricole crește și șansele acesteia de a contracta boala.

Cazul raportat de noi este un bărbat tînăr care își desfășoară activitatea în mediul rural.

Nocardioza localizată și unilaterală a extremităților afectează în mod obișnuit piciorul și membrele inferioare (glezna, gamba, genunchi), așa cum ilustrează Avram în studiul său pe aproximativ 30 de cazuri de micetoame cutanate (1). Localizări mai rare au fost raportate la nivelul mîinii (observația noastră) sau la nivelul brațului (cazurile raportate de Joram — 4) și excepționale, în pielea păroasă a capului ca și micetom pseudotumoral al peretelui abdominal dezvoltat pe un vestigiu de uraca (citată 1).

Este cunoscut că infecțiile cauzate de *Nocardia* apar frecvent la bolnavii care prezintă alte boli (diabet, limfoame maligne, TBC pulmonar) sau care au fost tratați cu imunosupresoare, dar și la gazdele fără factori predispozanți.

Sulfamidele sînt drogurile de elecție în tratamentul nocardiozei. Doza uzuală este de 4—8 capsule/zi, în doze divizate menținînd o concentrație sanguină de 100—150 mg/l. Asocierea de trimethoprin cu sulfamethoxazole (Biseptol) este folositor cu succes ca și minocyclina.

Local se pot folosi băi fierbinți, perie electrică ca și tratament chirurgical (incizii, drenaj, excizii).

Durata tratamentului este în general, de cîteva luni, de multe ori neinfluențînd favorabil evoluția bolii care poate fi lentă, capricioasă cu extinderea leziunilor în suprafață sau profunzime (osteofilie prin contiguitate).

BIBLIOGRAFIE

1. AVRAM A. Micetoamele în România Edit. Acad. RSR, București, 1969.
2. CONANT, SMITH, BAKER, COLLAWAY, HARTIN — Manual of Clinical Mycology Nocardiosis, Ed. II. 1971, p. 26—43.
3. GRIGORIU D., DELACRETAZ J., BORELLI D. — Lehrbrunch der medizinischen Mycologie, Edit. Roche Basel, 1984, p. 433—440.
4. HARTH J., FRIEDMAN-BIRNBAUM RACHE, E. JEFFER & col. — Tow patients with simultaneous unusually located primary cutaneous nocardiosis, An. J. Derm., 1992, vol. 26 nr. 1, p. 132—133.
5. BOUDOULAS OLGA — Nocardia asteroides Infection with Dissemination to Skin and Joints, Arch. Dermatol., 1985, vol. 121, p. 898—901.
6. TSUBOI R., YAMAGUCHI, T., MATSUDA K., OGAWA H. — Extracellular protein production and the pathogenicity of Nocardia, Arch. Dermatol. Res. (1989), 281—78—80.

Paniculită crioimună

I. NEDELCU, D.M. NEDELCU

(Spitalul Militar Central — București)

La șase femei cu vîrsta cuprinsă între 15 și 49 ani, cu un habitus particular, caracterizat printr-un exces ponderal concretizat prin depuneri abundente de țesut adipos pe coapse, fese, abdomen și în jurul articulațiilor genunchilor, s-au constatat leziuni clinice asemănătoare, constînd din plăci eritemato-violacee infiltrat-edematoase asociate cu papulonoduli și noduli profunzi cu diametrul de 2—2,5 cm, sensibili la palpare.

Topografia leziunilor a fost următoarea: fețele laterale ale coapselor, în 1/3 superioară la 2 cazuri, fețele interne ale coapselor în 1/3 inferioară la 3 cazuri; 1/3 superolaterală a gambelor la 3 cazuri; spațiul popliteu și 1/3 inferioară a feței posterioară a coapsei la 4 cazuri; bula grăsoasă a obrazului la 2 cazuri.

Leziunile au apărut la intervale variate, între 1 și 3 zile, după expunerea, uneori prelungită, la acțiunea frigului umed, de intensitate medie, în condițiile purtării unei îmbrăcămînți subțiri care nu a conferit o protecție suficientă zonelor afectate.

Explorarea echografică a zonelor lezionale, efectuată cu ultrasonograful ACUSON P 10 produs de firma PICKER a evidențiat, printr-o masă hipodensă echografică, caracteristica țesutului adipos, prezența de zone nodulare relativ echodense, dar mai slab echodense decît parenchimele viscerale, rotund ovalare, relativ bine delimitate, cu diametrul între 0,5 și 2,5 cm.

Examenele histologice în microscopia optică, practicate pe cupe colorate cu hematoxilină-eozină, au constatat prezența de infiltrate inflamatorii limfohistiocitare dispuse perivascular, în septurile interlobulare și între adipocite. Adipocitele au prezentat discontinuități ale membranelor celulare, cu tendința de fuziune a materialului gras. Histiocitele din infiltrat au prezentat fenomene de lipofagie. În dermul profund s-au constatat aspecte de vasculită cu infiltrate inflamatorii limfohistiocitare perivasculare și endotelită proliferantă, îndeosebi în septurile interlobulare, realizînd aspectul de paniculită septală.

Explorarea umorală a celor șase pacienți a decelat prezența crio-fibrinogenului la toate cazurile, cu o valoare medie de 90 mg%.

Aglutininele la rece au fost prezentate la două pacienți la un titru de 1/32. Crioglobulinele au fost absente. Fibrinogenul a avut o valoare medie de 520 mg%. Raportul dintre crio-fibrinogen și fibrinogen a fost de 0,18 (normal 0—0,05). Calcemia a prezentat valori medii de 9 mg% iar magnezemia de 1,7 mg%. Hemoleucograma și coagulograma au prezentat valori normale.

Testele adresate studiului imunității umorale au decelat următoarele valori medii ale parametrilor cercetați: IgG = 170 UI, IgA = 90 UI, IgM = 100 UI, complement seric (componenta C3) = 98 mg%, complexe imune circulante = 70, ASLO = 200 UT, proteină C reactivă = absentă, Antigen Hbs = absent, Test Coombs = negativ, anti-corpi și anti-ADN = absenți.

Testele de rozetare au permis obținerea următoarelor valori medii ale populațiilor limfocitare: limfocite T totale = 43%, limfocite T helpare = 31%, limfocite T supresor = 26%, limfocite B = 20%.

Funcțiile tiroidiană și ovariană au fost cuprinse în limitele parametrilor fiziologici.

Sub tratament cu antiagregante (dipiridamol 150 mg/zi) activatoare ale circulației periferice (xantino nicotinat 450 mg/zi) și ale microcirculației (pentoxifilină 6—800 mg/zi) asociate cu dermato-corticoizi din grupa triamcinolomului, leziunile ertematovilacee și edematoase au pălit, papulonodulii s-au șters, nodulii s-au redus mult în dimensiuni iar unii au dispărut lăsând depresiuni cupuliforme tegumentare. Nivelul seric al crioprecipitatelor nu a fost influențat de terapia administrată.

La prima analiză, cazurile prezentate ar trebui etichetate drept „paniculita la frig“, dar prezența urui context biologic particular caracterizat prin existența crioprecipitatelor esențiale și a modificărilor imunității celulare ne determină să considerăm această paniculită ca fiind o paniculită crio-imună. Componenta „crio“ a acestui tip de paniculită este definită prin declanșarea episoadelor evolutive de expunere la frig și prin prezența în ser a crioprecipitatelor. Componenta imună este legată pe de o parte de modificările subpopulațiilor limfocitare care permit sinteza de proteine crioprecipitabile pe care nu le recunosc drept „nonself“ (probabil ca urmare a unei dereglări la nivelul cooperării între limfocitul Th și complexul major de histocompatibilitate din clasa a II-a HLA-DR, precum și a dereglării cooperării dintre limfocitele Ts și Th) iar pe de altă parte prin elementele imune active prezente la nivelul focarului lezional: aflux de limfohistiocite și factorii imunoflogistici eliberați de ele.

ÎNVĂȚĂMÎNT POSTUNIVERSITAR

Progrese în patogenia pemfigusului

I. CĂPUȘAN

Denumirea de pemfigus provine din limba greacă, desemnînd o bulă, sau o afecțiune buloasă (Pemphyx = bulă). Ea a fost utilizată încă de Hipocrate (Lever) dar a fost aplicată în cazul unor afecțiuni buloase de piele începînd de la Wichmann (1791). Pînă în secolul trecut acest termen a fost atribuit tuturor dermatozelor buloase, indiferent de etiologia lor ca de ex. „pemfigus sifilitic“ sau „lepros“ etc.

Prima încercare fructuoasă de desmembrare a acestui grup de afecțiuni îi aparține dermatologului american Dühring, care la sfîrșitul secolului al XIX pe baza unor criterii clinico-evolutive a izolat „dermatita herpetiformă“, care de atunci a fost recunoscută ca o maladie independentă.

După această inițiativă, cu succes, au urmat pe rînd descrierea analitică a particularităților pemfigusului vegetant de către Neumann (1876), precum și a altor numeroase forme clinice.

Pemfigusul (prescurtat P) este o afecțiune rar observată dar nu excepțională, prezentînd o incidență între 0,5—3 la 100.000 de locuitori (Korman). Ca forme morfoclinice azi unanim acceptate sînt:

- P. foliaceu cu variantele de: P. ebraziliar denumit și „fogo selvagem“ de către aborigeni;
- P. eritematos descris de Senear și Usher și denumit ulterior pemfigoid seboreic;
- P. herpetiform descris mai recent, etc.

La cele de mai sus se pot adăuga și erupțiile de tip pemfigoid, apărute ca accidente postmedicamentoase (de natură diferită ca: penicilina, piroxicam, captopril, hidralazina, hipopresol, rifampicina, fenobarbital etc.) și care după întreruperea terapiei, numai rareori persistă, necesitînd continuarea tratamentului imunosupresiv.

Pași importanți au fost realizați prin descrierea histologică (Civatte) și pe urmă, citologică a procesului de acantoliză (separarea celulelor spinoase cu dispariția tonofibrilelor) și apariția de bule cu conținut sărac în celule, dar cu prezența mai ales pe fondul bulos a ce-

lelor acantolitice, numite după cel care le-a identificat și celule Tzank (celule bazofile având un contur rotunjit-ovalar, cu un nucleu foarte mare și tonofibrile puține).

Aspectele eletronomicroscopice au fost descrise recent. În dinamica lor ele prezintă o discuție a substanței intercelulare, corespunzător cu începutul procesului de acantoliză și lărgirea simultană a spațiilor intercelulare. Ulterior apare separarea plăcilor de unire intercelulară (desmosomi) și urmare, acantoliza devine evidentă iar tonofibrilele dispar, persistând numai în zona perinucleară.

Imunopatologia: constituie domeniul în care s-au realizat progresele cele mai recente și cele mai importante, care au permis aprofundarea aspectelor intime ale maladiei. În acest sens un prim pas a fost realizat de cercetările lui Beutner și Jordon (1954), care cu ajutorul *imunofluorescenței directe*, au evidențiat existența unor anticorpi circulanți de tip IgG, îndreptați contra substanței intercelulare, care se fixează de această substanță, sugerind existența unui proces autoimun. Metoda *imunofluorescenței directe* a fost verificată de multe ori, devenind un important mijloc de diagnostic. Cercetări ulterioare au arătat că aproximativ 30—50% din bolnavi, prezintă și depozite intercelulare de IgM, IgA și fracțiunile C3 și C4 de complement. Metoda *imunofluorescenței indirecte* folosind drept substrat esofagul de cobai sau maimuță, a realizat un nou progres permițând identificarea anticorpilor, reflectând o corelație dintre anticorpi depistați și activitatea P. Fenomen curios, de soluționat în viitor e faptul că anticorpi de același tip, au fost identificați și în arsuri, reacții cutanate la penicilină, în lupusul eritematos sistemic, miastenie și în lichenul plan, iar pe un studiu sistematic realizat pe 1500 martori indemni, s-a relevat prezența anticorpilor circulanți de același tip (Ahmad și Workman, 1983), la un număr redus de cazuri (aprox. 1%) fără să prezinte P.

Microscopia electronică (Wolf ș.a. 1971) a confirmat depunerile intercelulare și absența lor intracelulară.

Fiziopatologia, în dinamică ultramicroscopică se pare că e următoarea:

— În prima etapă ce corespunde formării anticorpilor IgG și care de fapt e consecința unui stimul dat de antigenul P., se constată depuneri în spațiile intercelulare;

— în etapa a doua, secvența fenomenelor este încă și azi controversată; după ipoteza lui Hashimoto și col. (1983) apariția anticorpilor ar produce acantoliza, prin stimularea unei proteaze, care facilitează transformarea de plasminogen (activatorul de plasminogen) în plasmină, în mod independent de complement; în ipoteza lui Kawana și col. (1985), se susține că anticorpii activează complementul, producând alterări de membrană celulară ce duc la acantoliză. Cele două ipoteze se pot completa (Korman).

Modele experimentale. Primul model a fost realizat de autorii italieni Bellone și Leone (1956) și a fost reluat de Michel și Ko (1974).

Ei au incubat piele umană cultivată împreună cu ser de bolnav de P. și au constatat că 24—72 de ore produce o separare suprabazală, asemănătoare cu cea din P. spontan. Experiența a fost continuată de Farb și col. (1978), care au reprodus fenomenul cu pielea de șoarece, constatănd prezența unor proteaze. S-au efectuat apoi transfuzii de plasmă de la bolnavii de la P la maimuțe cu constatarea depunerii în epiderm, dar fără apariția leziunilor clinice. Injecția locală cu ser de bolnav în pielea de iepure sau de maimuță, a dat naștere la formarea de bule. Ele pot fi potențate prin traume fizice (frecare) și iritații chimice, aplicate înaintea practicării injecției de ser. (Beutner și col. 1972, Wood și Beutner, 1972).

Cel mai fidel model a fost însă realizat de Annalt și col. (1982) care au injectat intraperitoneal la șoareci noi născuți din linia Balb/c o cantitate de IgG global, extras din plasma bolnavilor, observînd un aspect histo- și imunopatologic, identic cu cel de la bolnavi, dar leziunile la 1—2 zile după încetarea injecțiilor au dispărut.

Antigenul de P apare ca o componentă normală a suprafeței celulare epidermice de mamifere. Fukuyama și col. (1970) au demonstrat că e o componentă a glicocalixului, fiind identificat ca o glicoproteină. Miyagawa și col. (1977) și apoi Stanley și col. (1986) au identificat glicoproteine din învelișul celular și desmosomi, care au reactionat imunologic cu anticorpii de P de diferite greutatea moleculare (între 18 Kd și 210 Kd). Diferențele pot fi explicate fie prin multiplicitatea antigenului fie prin deosebirile de tehnică.

Petersen și Wuepper (1979) au reușit să purifice antigenul uman și au pregătit un anticorp monospecific la iepuri. Injecția intraperitoneală la șoareci a acestui anticorp a dus la apariția unor imagini de P. evidențiabile atât histopatologic, cît și prin imunofluorescență. Producerea de anticorpi pare a fi independentă de limfocite B. Întrucît proporția dintre limfocite T și B a rămas normală (King și col. 1982). În această situație, anticorpii în cauză pot fi considerați drept anticorpi acantolitici, ceea ce permite încadrarea P între bolile de autoagresiune de tip special.

În acest sens, pe lângă cele sus arătate pot fi citate și următoarele argumente :

1. Eficiența imunosupresiei cu cortizonice sau/și citostatice ;
2. Raritatea complicațiilor de tip infecțios, în ciuda imunodepresiei puternice provocate prin terapie ;
3. Corelația titrului anticorpilor cu gravitatea bolii ;
4. Aspectul trecător al bolii la noii născuți de la mame cu P activ (9 cazuri descrise) ;
5. Remisiunile de scurtă durată obținute prin plasmafereză ;
6. Rezultatele studiilor experimentale expuse anterior.

În aceste cercetări rolul complementului rămîne încă în controversă întrucît complementul din serul bolnavilor sau al animalelor de experiență a rămas neeliminat. Fracțiuni de complement s-au regăsit și în spațiile intercelulare afectate, dar s-a observat reducerea lor în

lichidul din bulă. Prezența complementului implică și rolul lui în patogeneză, dar datele explorate în acest sens sînt încă contradictorii. Există însă date care demonstrează că lizatul de trombocite are un efect potențator asupra acantolizei.

Rolul activării proteazelor și în special a activatorului de plasminogen s-a verificat: rolul proteazelor (Hashimoto și col. 1983) pe medii de culturi celulare, la care s-a adăugat și inhibitori de proteaze sau dexametason, a prevenit apariția acantolizei.

După cele expuse devine evident că antigenul (sau antigenii) de P sînt prezenți dar în redusă cantitate și inactivi (latenți) la persoane cu o predispoziție genetică anumită. Cercetări în acest sens, cunoscînd posibilitatea folosirii ca markeri a antigenilor de histocompatibilitate celulară HLA, au fost efectuate de Pisani, Ruocco și Magri, care au atenționat frecvența grupelor A 26, Bw 38 și DR 4, iar o altă cercetare realizată de Park, Terasaki și col., a arătat că 91% din bolnavii cu P evrei, aparțin grupei HLA. DRw 4.

Tratament și prognostic

Introducerea preparatelor cortisonice și ulterior a citostaticelor, a schimbat radical prognosticul tuturor formelor de P, care înainte vreme erau socotite cașexiei și exitusului.

Schemele terapeutice cu derivați corticosonici, impun doze de debut ridicate (20—180 mg de prednisolon pe zi, respectiv 20—30 de tablete) care pentru un scurt interval se poate urca și la mai mult, pînă la obținerea ameliorării clinice, după care, dozele se scad treptat pînă la cunoașterea dozei/limită pentru menținerea lipsei de recidivă.

Scăderea dozei „limită” va fi stabilită cu prudență, în funcție de apariția stressurilor intercurrente (gripă, stressuri nervoase, eventuale boli acute intercurrente). Tratamentul corticosonic nu e lipsit de riscuri, chiar mortale (mai ales la vîrstnici) mai ales în perioada dozelor ridicate. Metothrexatul, ciclofosfamida, azatioprină pot fi utile ca înlocuitori sau adjuvanți ai cortisonicelor. De menționat că toate citostaticele au riscuri proprii. Rezultatele terapeutice sînt de o durată variabilă.

BIBLIOGRAFIE

- WICHMAN — citat de KORMAN N.
SENEAR F. E. USHER B. arch. Dermat. 1926 ; 13, 761.
KORMAN N. — J. amer. Acad. Dermat. 1988 ; 18, 1219.
JABLONSCA S., CHORZELSKI T.P., BEUTNER E. E. — internat J. Dermat. 1985 ; 14, 353.
AHMED A.R., WORKMAN C. — Arch. Dermat. 1983 ; 119, 17.
EOLF K., SCHREINER E. — Nature 1970 ; 229, 59.
HASHIMOTO K., SHAERAN K.A. et al. — J. exper. Dermat. 1983 ; 857, 259.
KAWANA T., GEORGHESAN W. D., JORDAN R. E. — Clin. Dermat. 1985 ; 61, 16.
BELONE și LEONE cit. de SAMS și GAMMON în J. amer. Acad. Dermat. 1982
MICHEL B., Ko C. S. — J. invest. Dermat. 1979 ; 63, 541.
FARB R. A. GYKES R., LAZARUS — Proc. nat. acad. schi USA 1970 ; 75, 459.
BEUTNER E. H., CHORZELSKI T. P. et. al Internat. Acad. Alergy. Appl. immun. 1972 ; 42, 545.

- FOOD G. W., BEUTNER E. R., CHORZELLSKI T. P. — Int. Arch. Alergy. Appl. ANHALT G. J., LADIB K. T. et. al N. Engl. J. Med. 1982 ; 306, 1189.
- FUKUYAMA K. DOUGLAS T. D., TUFFANELLI D. L. și al — Amer. J. Clin. Pathol. 1970 ; 54, 410.
- MYAGAMA T., TOJO T., CSUI S. T. et al acta Derm. — ven. 1977, 57, 7
- STANLEY J. R. KOULU L. et. al J. immun. 1986 ; 1
- PETERSON L. L., WUEPPER K. D. — Clin. Invest. 1984 ; 73, 113.
- KING A. J., SCHWARTZ A. A. et. al — J. invest. Dermat. 1982 ; 79, 183
- PISANI M., RUOCO V., MAGRI — Gior. Ital. Dermat. — ven. 1986 ; 121, 39
- PARK M. S., TERASAKI P. I., AHMED A. R. et. al Lancet 1979 ; vol. 2, 441
- G. Bucur, D. Serafinceanu, S. Zaharescu, A. Cosinschi, C. Iordăchel
Clinica Dermatologică Colentina, București.

Proliferări neoplazice induse de agenți infecțioși venerieni

G. BUCUR, D. SERAFINCEANU, S. ZAHARESCU, A. COSINSCHI,
C. IORDĂCHEL

(Clinica Dermatologică — Colentina)

Încă din secolul trecut se stabiliseră urmările catastrofale pe care unele infecții contractate pe calea raporturilor sexuale și în primul rând sifilisul, le pot avea asupra sănătății individului și asupra urmașilor săi. Era vorba de sifilisul nervos și cardiovascular de influența infecției sifilitice asupra sarcinii (avorturi, mortalitate, subponderabilitate) și despre urmările sifilisului congenital. Măsurile preconizate atunci, aplicate în majoritatea țărilor, dar mai ales apariția penicilinei, au făcut ca aceste consecințe să fie mai rar întâlnite în ultima vreme și aceste urmări funeste să amenințe mai puțin individul și societatea. Expansiunea actuală a bolilor venerice de origine virotică, cu toate consecințele lor, a făcut să apară noi aspecte ale „pericolului venerian” și anume *inducerea unor neoplazii de către virusuri transmise pe cale sexuală*. Lansarea în ultimul deceniu a sloganului „neoplasmul de col uterin poate fi inclus printre bolile transmise pe cale sexuală” a impresionat lumea medicală și a declanșat o serie de cercetări în această direcție (9).

Apariția infecției cu HIV și dovedirea că cel puțin 30% dintre cei care au contractat această boală decedează în urma apariției unei afecțiuni neoplazice a făcut să fie reconsiderate consecințele pe care infecțiile veneriene le au asupra sănătății publice și să se ceară schimbarea modului în care sînt privite aceste boli și mai ales să fie reevaluate consecințele pe care acestea le au asupra sănătății publice (3).

Treptat s-a dovedit că și alți agenți infecțioși transmiși pe cale sexuală pot interveni în apariția proliferărilor neoplazice, astfel că alături de virusul papilomului uman și HIV au mai fost implicate în această direcție și virusul herpetic, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B și chiar chlamidiile.

În felul acesta se deschide un nou capitol de patologie: cancerul indus de agenții transmiși pe cale sexuală. Un mare număr de cercetători sînt angrenați în prezent în această problemă și este posibil ca viitorul apropiat să ne rezerve și alte mari surprize.

INFECȚIA CU HIV ȘI PROLIFERĂRILE NEOPLAZICE

Datele recente aduc din ce în ce mai multe argumente care confirmă faptul că SIDA este o boală transmisă pe cale sexuală. Măsurile luate în privința prevenirii transmiterii acestei boli prin transfuzii, prin administrarea de preparate de sânge, prin injecții sau prin intermediul instrumentarului medical, au făcut să scadă în mod evident frecvența contaminării pe cale parenterală, astfel că cea mai mare parte din infecțiile recente se produc pe calea raporturilor sexuale. Educația sanitară desfășurată printre colectivitățile de homosexuali și aplicarea unor măsuri preventive printre aceștia au făcut ca ponderea homosexualității în transmiterea infecției cu HIV să se reducă drastic. A crescut în schimb transmiterea pe calea heterosexuală, SIDA devenind de la un an la altul și din ce în ce mai mult o boală transmisă prevalent pe cale sexuală. Pătrunderea infecției HIV în țările lumii a treia, unde apar milioane de cazuri pe an, în majoritate contractate pe calea raporturilor sexuale normale, a făcut ca SIDA să fie recunoscută ca o boală transmisă pe cale sexuală. Asocierea frecventă a infecției HIV (până la 63% din cazuri) cu alte boli transmise sexual și întâlnirea la sidatici a factorilor de risc ai BTS, a făcut să se accentueze această impresie. Unul dintre cele mai interesante aspecte ale infecției cu HIV este și acela al creșterii incidenței afecțiunilor neoplazice la bolnavi.

• *Sarcomul Kaposi și infecția cu HIV*

De un deceniu s-a scos în evidență rolul infecției în apariția sarcomului Kaposi. După Phillips (31) acesta apare de 20.000 de ori mai des la persoanele contaminate cu HIV decât la martori și de 3000 de ori mai des decât la bolnavii suferind de alte deficiențe imune.

Numai în SUA au murit de sarcoame Kaposi până în prezent peste 24 000 de persoane care prezentau infecții cu HIV. Dintre aceștia, 95% au fost homosexuali. Se susține Kaposi la sidatici apare mai frecvent atunci când limfocitele T_4 au scăzut sub 300 pe mm^3 (36). O serie de cercetări au adus argumente care pledează pentru intervenția a celei de a doua infecții virotice în sacromul Kaposi, virusul HIV și virusul citomegalic. virusul HIV duce la scăderea capacității imune a organismului, iar acest fenomen favorizează creșterea acțiunii oncogene a virusului citomegalic (8). Frecevența sarcomului Kaposi la homosexuali confirmă această ipoteză, aceste persoane fiind frecvent infectate cu ambele virusuri (7). Proliferarea malignă de tip sarcomatos apare de regulă după 2 până la 10 ani de la contractarea infecției. Când apare ca singură manifestare a bolii, durata de supraviețuire este în medie de 2 ani, pe când atunci când se asociază cu diferite infecții oportuniste, durata de supraviețuire se reduce la 6—12 luni. (19).

Sarcomul Kaposi se întâlnește la 25% dintre bolnavii de SIDA din SUA și la 33% în Anglia. În 13% din cazuri se asociază cu diferite infecții oportuniste și în primul rând cu Pneumocystis carinii (19).

Din punct de vedere al localizării situația este următoarea: sistemul nervos central 26%, măduva osoasă 24%, aparatul gastrointestinal 17%, ficat 12%, tegumente și mucoase peste 50% (36).

După Hanerkes (15) sarcomul Kaposi este una dintre cele mai frecvente și mai grave manifestări clinice din SIDA. Având în vedere numărul imens de persoane infectate în prezent cu HIV, din care în decurs de pînă la 10 ani 5% vor face sarcom Kaposi, Lantin și Frei (19) cred că aproximativ un milion de cazuri vor deceda prin această neoplazie. În ultimul timp, odată cu reducerea numărului de homosexuali printre persoanele infectate cu HIV, așa cum susține Lafai (36), incidența sarcomului Kaposi printre cei infectați cu HIV s-a redus de la 35—40% la numai 14%, în felul acesta profilindu-se și un prognostic mai favorabil pentru SIDA.

Limfoamele nehodgkiniene cu celule B la sidatic. Apar după Vandercam (44) la 3—5% dintre sidatici. Se apreciază de Starobinski (39) că ele se întîlnesc la persoanele infectate cu HIV de 60 de ori mai frecvent decît la martori. Sînt în 80% din cazuri limfoame difuze, cu o mare capacitate malignă, fiind în majoritate formate din celule tinere (limfoame limfoblastice sau imunoblastice). Din această cauză au o evoluție rapidă și nu răspund favorabil la tratamentul cu citostatice. Femeile au un risc mai mic de dezvoltare pentru limfoame decît bărbații (1). Vîrsta medie de apariție a limfoamelor la persoanele HIV pozitive este de 38 ani, comparativ cu 56 ani la cele HIV negative. De cele mai multe ori și limfoamele apar în stadii avansate ale imonodepresiei, atunci cînd limfocitele T_4 au scăzut sub 60 pe mm^3 . La 21% din cazuri se asociază cu sarcom Kaposi iar la 33% cu diferite infecții oportuniste. O parte dintre ele rămîn în stare latentă, fără manifestări clinice, (36) fiind descoperite numai la necropsie. La 22% din cazuri se întîlnește poliadenopatie. Jones (16) pune în evidență la nivelul celulelor limfoblastice secvențe din genomul virusului Epstein-Barr, aducînd astfel argumente științifice solide unei teorii mai vechi care susținea pe baza de date epidemiologice ca în apariția acestor limfoame intervin și unii agenți transmissibili, rolul lor oncogen fiind potențat de infecția cu HIV (4). După Safai (36) genomul virusului Epstein-Barr se găsește numai la 28% din limfoamele bolnavilor infectați cu HIV spre deosebire de limfomul endemic Burkitt unde este evidențiat la 98% din cazuri. Virusul Epstein-Barr infectează limfocitele B și tulbură acțiunea lor de eliberare a imunoglobulinelor (4).

Se pare că limfadenopatia progresivă generalizată se întîlnește la 25% din cazurile bolnavilor care vor face limfoame nehodgkiniene (H).

Limfonul primar al sistemului nervos central la sidatic. Se întîlnește la bolnavii infectați cu HIV de 1 000 de ori mai frecvent decît la martori (36). Constituie 2% dintre tumorile cerebrale întîlnite la bolnavii neinfecțați cu HIV și numai 1% din limfoamele nehodgkiniene. Se întîlnește mai ales după 60 ani. La sidatici vîrsta medie de apariție este de 35 ani și ajunge la 10—20% din limfoamele nehodgkiniene (34). Aproximativ 2% dintre bolnavii infectați cu HIV fac limfom primar al S.N.C. Este mai frecvent la bărbați și uneori poate apare și la copii. Studiile histologice au arătat că este vorba de un limfom cu celule B. De curînd au fost evidențiate în celulele neoplazice fragmente de genom ale virusului Epstein-Barr (16).

- *Boala Hodgkin și infecția cu HIV.*

O serie de lucrări recente printre care cităm pe cea a lui Rabkin și colab. (32) arată o creștere a bolii Hodgkin la bolnavii HIV pozitivi. În majoritatea lor aceste cazuri au o evoluție nefavorabilă deoarece se asociază frecvent cu limfomul primar al S.N.C. sau cu infecții oportuniste (43). Răspunsul la diferite scheme de tratament care se utilizează în această boală este mult mai slab la persoanele HIV pozitive. Durata medie la supraviețuire este de numai 15 luni (36) — Limfoame cu celule T asociate infecției cu HIV.

Cu toate că aceste cazuri sînt mai rare materialul acumulat pînă în prezent sugerează o legătură între cele două boli. (25). În această categorie ar intra: limfomul limfoblastic cu celule T, leucemia adultului cu celule T și boala limfoproliferativă cu celulele CD₈ (33). După unele date ar mai putea fi inclus aici și limfomul limfoblastic cu celule mari. Ca un fenomen neobișnuit au fost descrise și cazuri de limfoame cutanate cu celule T (Sindrom pseudo-Sezary). Și la aceste cazuri s-a pus în evidență la nivelul celulelor blastice fragmente din genomul virusului Epstein-Barr (30).

- *Carcinomul anorectal la Sidatici.* Este după observațiile lui Daling (9) mai frecvent la persoanele infectate cu HIV decît la normali. Originea acestei infecții se pare că este infecția cu virusul papilomului uman a cărei incidență este la homosexuali din ce în ce mai mare (8). Infecția cu HIV favorizează acțiunea oncogenă a virusului papilomului uman contractat și el pe cale sexuală. Gall (14) a demonstrat că persoanele cu carcinom anal au cu mult mai frecvent decît martorii vegetații veneriene anale. De altfel proteine specifice virusului papilomului uman au fost puse în evidență în celulele neoplazice din carcinomul anal apărut la homosexuali (14). Mulbrun (22) a demonstrat de curînd că infecția cu HIV facilitează contaminarea cu virusul papilomatos și exacerbează anomaliile celulare produse de acest virus grăbind apariția leziunilor de tip „carcinoma in situ“.

Desplazia colului uterin și infecția HIV. După Spurett (38) displazia preneoplazică, inclusă de virusul papilomului uman este întîlnită la 41% din femeile HIV pozitive față de numai 4% din martori. Prezența infecției cu HIV face ca displazia de col prin virusul papilomului uman să se instaleze mult mai repede și cu o frecvență mult mai mare. Se pare că celulele imunitare au un rol important în infecția cu virusul papilomatos și reducerea lor în urma infecției cu HIV ar explica creșterea frecvenței displaziei cervicale la aceste persoane. După Overly (29) ar exista o frecvență mai mare a carcinomului spinocelular la persoanele infectate cu HIV față de martori.

- *Leiomiomul copilului* (tumora mușchilor netezi ai copilului). Ar fi după Chadwick (5) indusă de infecția cu HIV. Corelația acestei tumori cu infecția HIV nu este prea clară deoarece nu a fost semnalată în alte stări de imunodepresie. După modul de apariție, prin distribuția multiformală a leziunilor se presupune că ar interveni un mecanism asemănător cu cel din sarcomul Kaposi.

INFECȚIILE CU VIRUSUL PAPILOMULUI UMAN (V.P.U.) ȘI NEOPLAZIILE

Este cunoscut de câteva decenii că o parte din diferitele serotipuri ale V.P.U. au proprietăți oncogene. După Labelle (20) din această categorie fac parte următoarele serotipuri : 11, 16, 18, 25, 27, 31, 33, 39, 40, 45, 48, 53, 56, 58, 59 etc. majoritatea acestora fiind transmise pe cale sexuală. Cele mai supuse transformării neoplazice sînt localizările infecției situate la nivelul colului uterin. Se pare că localizarea cervicală este prezentă la 66% din femeile care au vegetații acuminat vulvare. De regulă infecțiile cervicale cu VPU nu prezintă forme acuminat decît excepțional, la restul aspectul clinic fiind acela de displazie cronică cervicală. Din punct de vedere histologic găsim trei aspecte ale displaziei cervicale produse de VPU : condiloame plane, condiloame endo-fitice (inversate) și metaplazia atipică imatură. Este vorba de cea mai frecventă formă clinică a infecției cu VPU : între 30 și 83% din displaziile cervicale cronice fiind produse de aceste virusuri. Trebuie arătat că infecții atipice cu VDU se pot situa și pe peretele vaginal, pe vulvă, în regiunea anală, la nivelul penisului etc. Și aceste localizări pot să sufere transformări neoplazice. Pînă de curînd nu se cunoștea decît transformarea neoplazică a vegetațiilor gigante acestea fiind întâlnite la aproximativ 20% din cazuri. În ultimul timp s-a dovedit că și formele atipice ale infecției cu VPU pot suferi o transformare neoplazică cel mai des suferind această transformare localizările cervicale. Din aceste leziuni 55% involuiază în mod spontan, 18% rămîn staționare timp îndelungat iar 27% evoluează lent către o transformare neoplazică (42).

Transformarea se face după Syrjanen (42) foarte lent : sînt necesari trei ani de evoluție pentru ca leziunea produsă de VPU să se transforme în neoplazie intraepitelială (transformarea survenind la 27% din cazuri), este necesar un interval de 9 ani pentru ca 14% din neoplaziile intraepiteliale să se transforme în „carcinome in situ“, iar trecerea acestor leziuni în epitelom are loc numai la 5,5% din cazuri după un interval în medie de 24 ani.

Există un procentaj variat de transformare a leziunilor în funcție de tipurile de virus. Astfel tipurile 16 și 18 involuează spontan în 55%, staționează în 18% și suferă transformare la 27%, pe cînd tipul 11 regresează în 60% din cazuri, staționează în 27% și în 13% suferă o transformare spre o degenerescență neoplazică (41). Se consideră că fragmentele de ADN viral ajunse la nivelul celulelor epiteliale ale colului uterin amplifică de 30 de ori activitatea oncogenelor celulare C — myc și C — N — rase.

După Paavonen (28) frecvența transformării neoplazice a diferitelor serotipuri de VPU diferă de la o țară la alta : astfel în Germania tipul 16 trece în neoplazie intraepitelială la 60% din cazuri în timp ce în SUA această transformare are loc numai la 20% din cazuri. Spurett și colb. (38) utilizînd tehnici de hibridare a ADN au arătat modul în care sînt implicate diferitele serotipuri de VPU în apariția neoplaziilor genitale. Astfel neoplazia intraepitelială apare după acești au-

tori, la serotipurile 16 și 18, la 19% iar pentru tipurile 6 și 11 la 18% din cazuri. „Carcinoma in situ“ apare la neoplaziile intraepiteliale induse de serotipurile 16 și 18 la 45% din cazuri pe când la serotipurile 6 și 11 această transformare nu are loc decât la 6% din cazuri. Apariția de cancer invaziv din „carcinoma in situ“ are loc la serotipurile 16 și 18 la 55% din cazuri și apare excepțional de rar la serotipurile 6 și 11 — Milburn și colab. (22) au demonstrat că la persoanele HIV pozitive evoluția infecțiilor cu VPU este mult mai rapidă și transformarea neoplazică mult mai frecventă chiar și displazia cronică cervicală apare mai frecvent.

- *Cancerul de vulvă* este produs după Sutton și colab. (40) cel puțin la o parte din cazuri, de VPU, fiind implicate în apariția neoplaziei intraepiteliale serotipurile 6 și 11 (în 80% din cazuri) și serotipurile 16 și 18 (la 10% din cazuri). În stadiul de „carcinoma in situ“, la nivelul celulelor epiteliale din zona afectată, se întâlnesc fragmente de ADN viral: tipurile 16 și 18 la 57% din cazuri și tipurile 6 și 11 la 5% din cazuri. La stadiul de cancer invaziv tipurile 16 și 18 se pun în evidență la 40% din cazuri iar tipurile 6 și 11 la 5% (40).

Boala Bowen, considerată ca o formă tipică de „carcinoma in situ“ este astăzi din ce în ce mai mult considerată drept o infecție cu VPU (40). În apariția bolii Bowen ar fi implicate serotipurile: 16, 18, 30, 31, 33, 35, 40, 45, 51, 52, 55, 56, 58, și 59. Aceste tipuri sînt implicate și în papuloza bowenoidă precum și în unele forme de cancer laringian și esofagian. În boala Bowen extragenitală ar fi implicat serotipul 34 (21).

- *Cancerul penian* este astăzi dovedit, are deseori la origine o infecție cu VPU. Gall și colab. (14) au arătat că și formele acuminate ale infecției cu VPU pot suferi o transformare neoplazică. Cel mai ușor se transformă vegetatiile veneriene gigante a căror transformare intervine la 20—40% din cazuri. Și în cancerul penian intervin, aceleași serotipuri ca la neoplasmul genital la femeie. După Mc. Cance și colab. (21) în faza de neoplazie intraepitelială serotipurile 16 și 18 se întâlnesc la 20% iar serotipurile 6 și 11 la 58%; în faza de „carcinoma in situ“ serotipurile 16 și 18 se găsesc la 70% iar în faza de cancer invaziv serotipurile 16 și 18 se găsesc la 38% iar 6 și 11 la numai 2% din cazuri. De cele mai multe ori leziunile peniene care se transformă în cancer sînt atipice; forme de tip leucoplazic sau eritroplazic, uneori chiar fără manifestări clinice macroscopice.

- *Cancerul anal* este de asemeni produs de VPU. După Beckmann și colab. (3) și după Daling și colab. (9) frecvența crescută a cancerului anal la homosexuali se datorește infecției cu VPU, contractată pe cale sexuală. În faza de neoplazie intraepitelială tipurile 16 și 18 se pun în evidență la 3% din cazuri iar tipurile 6 și 11 la 95% din cazuri. În stadiul de „carcinoma in situ“ serotipurile 6 și 11 se evidențiază la 70% din cazuri iar serotipurile 16 și 18 la 30%. În faza de cancer invaziv serotipurile 16 și 18 predomină. Au mai fost incriminate etiologia virotică (VPU) și în keratoacantom (28). După Parker și colab. (30) vi-

rusul papilomului uman poate fi implicat și în apariția micozisului fungoid.

HEPATITA B ȘI CANCERUL HEPATIC. Astăzi este dovedit că la bolnavii cu BTS hepatita B se întâlnește la 19,2%, de 2—3 ori mai frecventă decât la persoanele martor. În unele țări 40—60% din prostituate sînt purtătoare ale markerilor specifici pentru hepatita B. Se apreciază că aproximativ 40% din cazurile de hepatită B sînt transmise pe cale sexuală. Anual sînt infectați cu virusul hepatiei B — 200.000.000 persoane astfel că se apreciază ca cel puțin 80.000.000 cazuri de hepatită B sînt transmise pe cale sexuală (8). Din aceste cazuri un număr important trec în stadiu de hepatită cronică. Rata cronicizării este diferit apreciată între 7,5 și 28% din cazuri. Peste 30% rămîn purtători cronici la antigene hepatice (35) dar principala problemă a infecției hepatice o constituie apariția carcinomului hepatocelular. Se consideră că în unele țări carcinomul hepatocelular este de 40 de ori mai frecvent la purtătorii de antigene hepatice față de restul populației. Rata mortalității prin cancer hepatic la purtătorii cronici de AgHBs este de 248 ori mai mare decât la martori (29). Primele observații au asociat ciroza cu carcinomul hepatic și numai de scurt timp s-a arătat că de fapt la baza cirozei stătea tot infecția hepatică. Este cunoscut că zonele de pe glob care prezintă cea mai crescută incidență de purtători ai antigenului HBs prezintă și incidența cea mai crescută de carcinom hepatic. Este astăzi demonstrat că la bolnavii cu carcinom hepatic incidența purtătorilor de AgHBs este de 40—80%, în comparație cu 9—15% la un lot martori (35). Riscul unui purtător de AgHBs de a face cancer hepatic este de 200—300 ori mai mare decât la persoanele normale (35). S-a demonstrat că în cazul unei infecții familiale a prezenței AgHBs există în paralel și o incidență asemănătoare a carcinomului hepatic. Integrarea genomului viral în celulele hepatomului a fost demonstrată la 60—93% din cazurile de carcinom hepatic. Asocierea alcoolismului, întâlnită la 2/3 din cazuri face ca incidența carcinomului să crească. După unii autori aceasta ar fi una din explicațiile apariției mai frecvente a acestor neoplazii la bărbat. Există însă și o altă explicație — în ficat există celule R, care se înmulțesc rapid, dar care nu favorizează replicarea virusului hepatic și celule S care favorizează replicarea virusului, dar ele au o capacitate redusă de diviziune și sînt repartizate diferit de la o persoană la alta. S-a demonstrat că pătrunderea virusului în celulele R induce un potențial oncogen mai mare. Cum celulele R sînt mai frecvente la bărbați se consideră că așa s-ar explica incidența carcinomului mai crescută la aceștia.

HERPESUL GENITAL ȘI NEOPLAZIILE

O serie de cercetări făcute în ultimele decenii au demonstrat că prezența antigenelor virusului herpetic la nivelul celulelor epiteliale cervicale bicioiește capacitatea oncogenă a virusului papilomului uman (41, 42). Di Luca și colab. (10) au constatat că la 10% din displaziile de col uterin, aflate histologic în stadiul de „carcinoma in situ“.

se găsesc concomitent atât fragmente din genomul virusului herpetic cât și din virusul papilomului uman. Narlé și colab. (26) au constatat prezența genomului ambelor virusuri la 25% din cazurile de „carcinoma in situ”. Pe de altă parte este stabilit ca antigenele virusului herpetic sînt mai frecvent întlnite, de 2—10 ori, în neoplasmul de col decît la persoanele martori.

Din 1972, cînd Frenkel și colab. (13) au stabilit pentru prima dată prezența de antigene herpetice în celulele de cancer de col uterin, materialul acumulat de atunci pînă în prezent a confirmat această observație și a stabilit intervenția acestui virus la 18—20% din cazurile de neoplasm cervical.

INFECȚIILE GENITALE CU VIRUSUL CITOMEGALIC ȘI CANCERUL

Chadwick și colab. (55) constată pe de o parte frecvența crescută a infecției cu virusul citomegalic la bolnavii cu BTS iar pe de altă parte prezența de antigene ale virusului citomegalic la 18% din celulele neoplasmului de col uterin. Alte lucrări nu găsesc însă o incidență mai crescută a infecției cu virusul citomegalic decît la martori și se îndoiesc de rolul oncogen al acestei infecții. Apariția cu o mare incidență a sarcomului Kaposi la homosexuali HIV pozitivi, unde frecvența infecției cu virusul citomegalic este foarte crescută, a făcut să fie reluată teoria rolului jucat de virusul citomegalic în afecțiunile neoplazice (8). Faptul că homosexualii sînt infectați concomitent atât cu HIV cât și cu virusul citomegalic (unde primul reduce capacitatea imună, potențînd acțiunea oncogenă a celui de al doilea virus) ar explica frecvența mult mai crescută a sarcomului Kaposi la homosexuali în comparație cu incidența redusă a acestei neoplazii la toxicomanii HIV pozitivi (7).

Problema inducerii neoplaziilor de virusuri transmise pe cale sexuală este abia la început și probabil că cercetări viitoare vor stabili raporturile reale dintre cancer și aceste virusuri.

1. BALLARD H. S. — Arch. Intern Med. 1985 — 145—547.
2. BERAL V. și colab. Lancet 1991 — 357—805.
3. A.M. și colab. — Intern. Jour Cancer 1989 — 43—1042.
4. BIOX DL și colab. — New Engl. Jour. Med. 1986 — 314—814.
5. CHADWICK EG și colab. — Jour Am. Med Ass — 1990 — 263—3182.
6. CIOBANU N. și colab. — Ann. Intern. Med. 1983 — 98—151.
7. CRANE GA și colab. Arch. Dermat. Chicago) 1991 — 127—989.
8. DALING Z.R. și colab. — Jour Amer. Med. Ass — 1990 — 247—1988.
9. DALING Z.R. și colab. — New. Engl. Jour Med. 1987 — 317—973.
10. LUCA D. și colab. — Jour Intern. Cancer 1987 — 40—763.
11. EPSTEIN L. G. și colab. — Pediatrics 1968 — 82—355.
12. FORMENTI SC și colab. — Cancer 1989 — 63—1101.
13. FRENKEL N. și colab. — Proc. Nat. Acad. SCI — USA — 1972 — 69—3784.
14. GALL A. și colab. — Jour Amer. Med. Ass 1987 — 257—337.
15. HANERKES WA, curran z — Cancer jour Clin. 1982 — 32—6330.
16. JONES Z. F. și colab. — New Engl Jour Med. 1988 — 318—733.
17. KAPLAN LD și colab. — Jour Amer. Med. Ass — 1989 — 261—719.

18. KNOWLES Z. și colab. — Ann. Intern. Med. 1988 — 108—744.
19. LANTIN P. Z., FREI CP — Medicine et Hygiene 1986 — 1853—1273.
20. LOBELLE P. și colab. — Medicine et Hygiene 1991 — 41—743.
21. MC. CANEE D.Z. și colab. — Intern. Jour Cancer 1989 — 43—1042.
22. MILBRUN PB și colab. — Jour Amer. Acad. Dermat. 1988 — 19—401.
23. MOORE RO și colab. — Jour Amer Med. Ass — 1991 — 265—2208.
24. MURRAY HW — Amer. Jour Med. 1989 — 86—533.
25. MYSKOWSKI P.L. — Arch. Dermat. (Chicago) 1991 — 127—1045.
26. NARLÉ Z. M. și colab. Cancer 1969 — 23—940.
27. NERI A. Z. și colab. — Blood 1990 — 74—1092.
28. PAAVONEN Z. și colab. — Sexually Transmitted Diseases — sub redacția K. K. Holmes. Ed. Mc. Grav — 1990.
30. PARKER SN și colab. — New. Engl. Jour. Med. 1989 — 327—906.
31. PHILLIPS Z. S., DOVER S. Z. — New. Engl. Jour Med. 1992 — 326 — 3—167
32. RABKIN S.S. SICOLAH. — Intern. Jour Cancer 1991 — 47—692.
33. REE HZ și colab. — Cancer 1991 — 67—1614.
34. REMICK SC. și colab. Medicine 1990 — 69—345.
35. SABAU M. — Epidemiologia hepatitei virale B — Ed. Dacia 1987.
36. SAFAI B și colab. — Cancer Jour Pract. 1992 — 42—2.
37. SMITH G. P. — British Jour Cancer 1980 — 41—422.
38. Sperett B și colab. — Lancet 1988 — 1—237.
39. STAROBINSCHI M., VAUHOMS PH. — Medicine et Hygiene — 1991 — 49—3009.
40. SUTTON G. și colab. — Obstr. Gynecol. 1987 — 70—564.
41. SYRJANEN S. — Annals Clin. Rech. 1985
42. SYJANEN K. BRITICH JOUR 1984 — 60—243.
43. TEMPLE Z. Z., ANDES WA — Lancet 1986 — 2—454.
44. VANDEREAM B. și colab. — Acta Clinica Belgica 1988 — 43 — 1—8.

În zilele de 8 și 9 octombrie 1993, va avea loc la Craiova, Conferința anuală a Societății Române de Dermatologie.

Cu această ocazie, Societatea Română de Dermatologie va acorda premii pentru cele mai bune comunicări elaborate (în exclusivitate) și prezntate de medicii secundari. Precizări asupra condițiilor de participare și asupra criteriilor de apreciere a lucrărilor se pot obține — după 1 arpilie 1993 — dela Secretarul (Conf. Dr. Dan Forsea, Clinica Dermatologică — Spitalul Colentina din Șoseaua Ștefan cel Mare, sector2, București) sau de la Dr. Dan Toma (Clinica Dermatologică. Spitalul Clinic Nr.1 Str. 1 Mareșal Ion Antonescu 60, Craiova).

**PROFESOR DOCTOR DOCENT
CONU—GHEORGHE AURICA**

12 septembrie 1910 — 24 septembrie 1992



Aducem un ultim pios și recunoscător omagiu, celui ce a fost Prof. dr. docent Conu-Gheorghe Aurică, unul dintre cei mai mari dermatologi ai României, figură proeminentă de mare profesor și clinician, strălucit continuator al școlii întemeiate de Prof. Șt. Gh. Nicolau, la Spitalul Clinic Colentina.

Prof. Conu-Gheorghe Aurică s-a născut la 12 septembrie 1910 în orașul Alexandria. A făcut liceul în acest oraș, cu rezultate excelente, dar în condiții materiale grele. A absolvit Facultatea de Medicină din București, fiind extern și apoi intern prin concurs. În anul 1942 a intrat ca medic secundar prin concurs, clasificat primul concurent admis, în Clinica Dermatologică Colentina, iar în 1947 își ia primariatul, clasificat de asemenea pe primul loc.

A intrat în învățămîntul medical și a urcat ierarhic treptele pînă în 1964, cînd este ales conferențiar și șef al Clinicii I Dermatologie, ca apoi să fie promovat profesor și șef al Catedrei de Dermatologie pînă la ieșirea sa la pensie, cînd rămîne profesor consultant, îndrumător de doctoranzi, prezent în clinică zi de zi pînă la stingerea sa din viață.

Prof. dr. doc. Conu-Gheorghe A. a fost un dascăl de înaltă ținută și de mare talent didactic, făcîndu-și din această profesiune o pasiune a existenței sale. A instruit numeroase generații de studenți ce i-au fost încredințați. Cei care au asistat și urmărit cursurile sale de înalt nivel științific, de deosebită claritate, foarte bine sistematizate, expuse liber într-un limbaj atrăgător, nu le vor uita niciodată.

În scopul unei bune instruirii și pregătiri a studenților și specialiștilor, a elaborat și tipărit, în două ediții „Manualul de Dermato-Venerologie“, carte de căpătîi a generații întregi de dermatologi și cel mai bun manual de acest fel apărut pînă atunci în țara noastră.

În scopul unei instruirii moderne în această specialitate, împreună cu doi dintre elevii săi a tipărit marele „Atlas de Dermato-Venerologie“, color, unicat în literatura medicală de specialitate de la noi.

Foarte exigent și neobosit în activitatea sa de prea vrednic dascăl, s-a preocupat permanent de perfecționarea și modernizarea predării. Prof. Conu este cel care a introdus prima dată în predarea cursurilor, în țara noastră, ilustrarea lor largă cu diapozitive color și alcătuirea unei foarte cuprinzătoare fototeci. A realizat apoi, cu noi împreună, primele filme color didactico-științifice, activitate continuată apoi an de an de colectivul nostru.

Clinician desăvîrșit, plin de omenie, a îngrijit cu tot devotamentul și înaltă competență, miile și miile de bolnavi din această mare instituție de învățămînt.

Sub îndrumarea sa s-au format numeroși și valoroși elevi, ce au continuat astfel buna tradiție a școlii de Dermatologie din Colentina, specialiști ce reprezintă astăzi cu cinste această clinică, ca și alții care nu mai sînt printre noi.

Prof. dr. doc. Conu-Gheorghe Aurică a fost un om retras, prea modest, care n-a făcut niciodată zgomot în jurul personalității sale, n-a umblat niciodată după conferirea de decorații, distincții sau titluri.

Acest om a fost însă un mare clinician, o personalitate științifică cu o largă pregătire medicală, cu solide cunoștințe și în alte domenii tangente dermatologiei, în medicină internă, în bacteriologie, histopatologie, care i-au dat posibilitatea unei orientări integrative, fiziopatologice în această specialitate.

Ca o fundamenare a acestei concepții este admirabila sa monografie privind „Corelațiile dintre patologia cutanată și medicina internă”.

Maestru al terapiei dermatologice științifice, Prof. Conu a elaborat, în perioada de tinerețe împreună cu Prof. Șt. Teodorescu, două monografii de terapie dermatologică, care pot fi consultate cu interes și azi.

Pe plan științific, a desfășurat cu pasiune și probitate o rodnică activitate concretizată în aproape 400 de lucrări și comunicări științifice.

Dintre numeroasele sale preocupări în acest domeniu, amintim cercetările privind vascularitele alergice asupra cărora a făcut un valoros raport la Simpozionul de Dermatologie de la Marsilia, și cu care ocazie a propus o judicioasă clasificare a acestui tip de manifestări. Amintim, cu această ocazie, faptul că a fost ales membru al Societății Franceze de Dermatologie.

Pe tema vascularitelor alergice și în onoarea sa s-a organizat și Consfătuirea științifică de la Alexadnria, orașul natal al său.

Alte domenii ale cercetărilor sale au fost legate de antagonismele dintre stafilococ și streptococ în patologia cutanată, de alergia microbiană în Dermatologie, de infecția de focar, de studiul pustulozelor amicrobiene etc.

Pe plan organizatoric, amintim activitatea sa îndelungată și rodnică ca președinte al Societății de Dermatologie din București, când lună de lună a condus ședințele acestei societăți, cu tact și înaltă competență.

Aceasta a fost, în foarte puține cuvinte, activitatea acestui strălucit profesor și clinician, personalitate unarim recunoscută și respectată. În acest ceas din urmă, se cuvine să mărturisim gândurile noastre, de înaltă stimă, de respect, de recunoștință pentru acela care a fost prea-vrednicul conducător al Clinicii I Dermatologie, strălucitul nostru profesor, îndrumătorul și maestrul nostru iubit, Prof. dr. Conu-Gheorghe Aurică.

Jertfirea noastră, unul după altul, ca și când n-am fi fost, cei care rămînem, văzîndu-ne propria noastră soartă cu durere și fără nădejde, în aceea a celor dragi, care trec rînd pe rînd în neantul etern, ne dă o înaltă învățătură, aceea a frăției și iubirii între noi oamenii, sentimente de care a fost însuflețit și iubitul nostru profesor.

În viața celor ce vin după noi, rămîn numai faptele, exemplul de vrednicie al datoriei împlinite, exemplul de bine, de omenie în slujirea neamului tău. Un asemenea exemplu îl reprezintă Prof. Conu-Gheorghe Aurică pentru noi toți, un exemplu și o mîndrie pentru vrednicul său fiu.

Fiind unul dintre cei mai apropiați elevi și colaboratori ai săi, și succesor al său la catedra pe care a ilustrat-o ani mulți atît de frumos și demn, țin să-mi exprim în aceste momente adîncă tristețe, în numele meu și al tuturor elevilor și colaboratorilor săi, tot respectul și marea recunoștință pe care i-le purtăm mereu pentru tot ce am învățat de la domnia-sa și să transmitem familiei sale, lovită de această ireparabilă pierdere, devotatei sale soții, prea vrednicului său fiu, de

care profesorul era așa de mîndru, din inimă, cele mai sincere condoleanțe.

Ca unul care m-am găsit în imediata sa apropiere, timp de peste 40 de ani, și de care m-am simțit legat de puternice și indestructibile sentimente de prietenie, dispariția Profesorului Conu-Gheorghe Aurică îmi lasă un mare gol în mine și în vecinătatea mea. Nu știu cît timp mă mai desparte și pe mine de țărnul la care a acostat definitiv scumpul nostru maestru și prieten.

Acum, în clipa cea din urmă a marei și dureroasei despărțiri, cu inima frîntă, vă spunem adio, d-le profesor. Imaginea profund umară de vrednic, de înțelept și bun dascăl și prieten, o vom purta pentru totdeauna în sufletele noastre, ca o pioasă aducere aminte.

Prof. dr. Alexandru Colțoiu

PROFESOR DOCTOR IULIU CĂPUȘAN



S-a stins din viață în urma unui infarct miocardic în ziua de 18 decembrie 1991, un erudit al dermatologiei românești: profesorul dr. Iuliu Căpușan.

Născut la Cluj în 28 noiembrie 1918 dintr-o familie de vechi intelectuali ardeleni (tatăl a fost inginer în telecomunicații), urmează școala primară în Cluj iar apoi Liceul „Gh. Barițiu” din Cluj între anii 1929—1937 fiind elev strălucit, premiat în toate clasele, însușindu-și o solidă cultură generală, cunoscând și vorbind mai multe limbi de circulație: engleza, germana, franceza.

Devine apoi student al Facultății de Medicină a Universității „Regele Ferdinand I” din Cluj și apoi la Sibiu, absolvind facultatea în anul 1943.

S-a ridicat permanent dintre semeni ca un element de mare conștiințozitate, ca un student eminent. A fost președintele Asociației Inter-nilor.

Devine astfel, doctor în medicină și chirurgie cu o excepțională pregătire profesională, teoretică și practică și cu o cultura medicală aproape enciclopedică. De atunci și-a format aceea vastă și integrativă gândire medicală care prevestea, în fapt, marele medic, om de știință și didact de mai târziu.

Parcurge etapele de preparator, asistent în aceeași strălucită manieră, devenind șef de lucrări la 39 ani și foarte curând este ales profesor șef de catedră, conducând Clinica de Dermatologie din Cluj din anul 1958.

A desfășurat o activitate didactică, științifică și spitalicească complexă de-a lungul a peste 4 decenii, fiind printre altele, timp de un an medic în Coreea iar în plan didactic prorector al Institutului de Medicină și Farmacie din Cluj, activând remarcabil alături de prof. rector Octavian Fodor.

Cu seriozitatea și modestia care l-au caracterizat în permanență, a elaborat foarte numeroase lucrări științifice de mare valoare mai ales în domeniul dermatozelor dismetabolice (porfiriile), colagenozele, psoriazisul, virozele cutanate, sifilografie, dermatoze profesionale etc.

A colaborat la un manual unic pentru studenții în medicina generală și la un altul pentru studenții în stomatologie. A coordonat un „Îndrumător practic în dermatologie și venerologie” pentru studenți. A fost coautor la volumul „Patologia țesutului conjunctiv”.

Marea contribuție a profesorului Căpușan la progresul dermatologiei românești a fost însă revoluționarea modului de a gândi și de a concepe patologia cutanată. A fost un pion important în trecerea de la gândirea morfologică, morfo-clinică la cea fiziopatologică, biochimică în explicarea fenomenelor cutanate.

Aceasta i-a atras o largă recunoaștere internațională, având atit în continentul european, cât și în America numeroși prieteni din elita dermatologiei.

A condus Clinica Dermatologică din Cluj și Catedra de Dermatologie și Venerologie cu multă competență, înțelepciune și autoritate pînă în anul 1987, cînd s-a pensionat, dar a rămas un factor activ în cadrul clinicii care a fost pentru profesorul Căpușan o a doua casă.

Toți cei care l-au cunoscut implicit l-au admirat pentru imensa lui erudiție profesională, pentru tot ceea ce prin ani grei de studiu individual a acumulat în domeniul patologiei cutanate. Există aici o imensă părere de rău a celor care i-au fost apropiați și anume faptul că nu a avut timpul să împărtășească și să valorifice integral ceea ce atît de fructuos acumulasă.

Rămîne însă amintirea unei foarte complexe personalități medicale care a dus înainte dermatologia în cel mai strălucit mod și anume depășind epoca în care trăia.

I. SÎRBU, N. MAIER

Condyliee soluție 5 MG/ML

1. *Compoziție.* CONDYLINE conține 5 mg/ml podofilotoxina în soluție de etanol.

2. *Mod de acțiune.* Podofilotoxina este cel mai activ component pe bază de podofilină, extras din plante. Ea are o puternică acțiune antimicrobică și citolitică, ducând la necroza condiloamelor acuminat.

3. *Efect fiziologic.* CONDYLINE acționează mai rapid și țintit, comparativ cu podofilina, datorită formei standardizate și purificate a podofilotoxinei. Cum CONDYLINE poate fi bine dozat, există deci un risc scăzut de efecte secundare severe, ceea ce face posibil tratamentul ambulator cu efect de vindecare a leziunilor.

4. *Indicații.* Condiloamele acuminat externe.

5. *Contraindicații.* CONDYLINE nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și lactației, sau la copii. Trebuie evitată combinarea sa, în timpul tratamentului, cu alte preparate de podofilina, din cauza acumulării toxicității.

6. *Precauții.* După aplicare, CONDYLINE trebuie lăsată să se usuce pentru a se evita formarea de intertrigo, aceasta în special pentru condiloamele subepidermice. Se evită contactul cu ochii, împiedicând astfel iritația locală. Dacă totuși s-a întâmplat, ochii trebuie foarte bine clătiți cu apă mai mult timp. Iritația locală a mucoaselor sănătoase aflate în vecinătatea aplicării CONDYLINEI pentru condiloame, uneori și necroza, pot fi prevenite prin aplicarea unui strat protector de cremă, vaselină de orice fel, sau un unguent de zinc, în jurul zonei de aplicare a medicamentului. Trebuie evitate, de asemenea, aplicații pe zone extinse, care pot duce la reacții generale secundare.

7. *Efecte secundare.* Reacțiile adverse locale apar în timpul tratamentului, chiar dacă este corect aplicat, de obicei în ziua a 2-a și a 3-a, când începe necrozarea condiloamelor. Aceste efecte sînt de obicei moderate, constînd în roșeața locală, puțină durere și ulcerare superficială a epiteliului din zona tratată. Durerea în timpul aplicării CONDYLINEI, este o regulă. Edemul și balanoprostita au fost observate în zona prepu-

țială la pacienții cu formațiuni extinse. Toate acestea se remit după câteva zile de tratament antiinflamator topic.

8. *Doze și administrare.* CONDYLINE trebuie administrat cu atenție de 2 ori/zi chiar pe condiloame, cu ajutorul picătorului inclus în pachet, și lăsat să se usuce. De evitat contactul cu pielea sănătoasă.

9. *Durata tratamentului.* Aplicarea se va face de 2 ori/zi timp de 3 zile consecutive. El se poate continua în fiecare săptămână, timp de maximum 5 săptămâni.

Mod de prezentare. Flacoane cu 3,5 ml soluție de CONDYLINE.

PRODUS AL FIRMEI BROCADES PHARMA—OLANDA

DETALII SUPLIMENTARE: Reprezentantă BROCADES—ROMÂNIA, dr. Gabriela Morușanu, Str. Cîmpia Turzii 44, sector 1, cod 71263 -București, tel. (01) 31 25 687.